

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия
Кафедра фармации

***МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ И МАТЕРИАЛЫ
ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ №1-5
У СТУДЕНТОВ 3 КУРСА***

Учебно-методическое пособие

Екатеринбург
2010

УДК 615.011:615.074

Методические указания и материалы по фармацевтической химии для практических занятий №1-5 у студентов 3 курса. Учебно-методическое пособие. – Екатеринбург: УГМА, 2010. – 249 с.
ISBN 978-5-89895-452-9

Учебно-методическое пособие предназначено для подготовки к практическим занятиям №1-5 по фармацевтической химии студентов 3 курса очного отделения фармацевтического факультета.

Составители: профессор Петров А.Ю., доцент Зырянов В.А., ассистент Кинев М.Ю., аспирант Словеснова Н.В.

Ответственный редактор профессор Петров А.Ю.

Рецензенты:

доктор фармацевтических наук профессор Чекрышкина Л.А.
доктор фармацевтических наук профессор Вергейчик Е.Н.

ISBN 978-5-89895-452-9

© УГМА, 2010

СОДЕРЖАНИЕ

1.Занятие №1. Общие методы анализа лекарственных препаратов. Введение в предмет. Правила пользования ФС. Определение растворимости, прозрачности и степени мутности, окраски жидкостей	6
1.1.Методические указания для студентов	6
1.2.Теоретический материал.....	11
1.2.1.Правила работы и техника безопасности в химической лаборатории	11
1.2.2.Правила пользования фармакопейными статьями (ГФ XI, вып.1)	12
1.2.3.Растворимость (ГФ XI, вып.1, с.175).....	14
1.2.4.Определение окраски жидкостей (ГФ XI, вып.1, с.194)	17
1.2.5.Определение прозрачности и степени мутности жидкостей (ГФ XI, вып.1, с.198).....	21
1.3.Лабораторная работа №1 по теме №1	27
Приложение №1	31
Приложение №2.....	42
Приложение №3.....	48
Приложение №4.....	57
Приложение №5.....	63
Приложение №6.....	68
2. Занятие №2. Общие методы фармакопейного анализа. Определение летучих веществ и воды	71
2.1.Методические указания для студентов	71
2.2.Теоретический материал.....	75
2.2.1.Определение летучих веществ и воды	75
2.2.1.1.Метод высушивания	75
2.2.1.2.Метод дистилляции	76
2.2.1.3.Метод титрования реактивом К. Фишера	77
2.2.2.Автоматические титраторы по методу К. Фишера.....	81
2.2.2.1.Волюмометрическое титрование по методу К. Фишера (V30 и V20).....	82
2.2.2.2.Кулонометрическое титрование по методу К. Фишера (С30 и С20)	84
2.3.Лабораторная работа №1 по теме №2	87
Приложение №1	93
Приложение №2.....	95

Приложение №3.....	101
Приложение №4.....	105
Приложение №5.....	110
Приложение №6.....	117
Приложение №7.....	119
Приложение №8.....	123
Приложение №9.....	127
3. Занятие № 2а. Общие методы фармакопейного анализа.	
Определение температуры плавления	128
3.1.Методические указания для студентов	128
3.2.Теоретический материал.....	131
3.3.Лабораторная работа №1 по теме №2а	133
Приложение №1	136
Приложение №2.....	139
Приложение №3.....	141
Приложение №4.....	143
Приложение №5.....	145
Приложение №6.....	150
4.Занятие №3. Общие методы анализа лекарственных препаратов.	
Определение золы, остатка после прокаливания	155
4.1.Методические указания для студентов	155
4.2.Теоретический материал.....	158
4.2.1.Определение золы	158
4.2.1.1.Определение золы и остатка после прокаливания лекарственных средств	158
4.2.1.2.Определение золы, нерастворимой в кислоте хлористоводородной.....	160
4.2.1.3.Определение сульфатной золы	160
4.2.1.4.Примеры	161
4.2.2.Муфельная печь.....	162
4.3.Лабораторная работа №1 по теме №3	166
Приложение №1	170
Приложение №2.....	172
Приложение №3.....	175
Приложение №4.....	179
Приложение №5.....	181
Приложение №6.....	183
5.Занятие №4. Общие методы фармакопейного анализа.	
Определение плотности, рН, кислотности или щелочности	185
5.1.Методические указания для студентов	185

5.2.Теоретический материал.....	189
5.2.1.Определение плотности.....	189
5.2.1.1.Определение плотности с помощью пикнометра.....	189
5.2.1.2.Определение плотности с помощью ареометра.....	190
5.2.2.Кислотность, щелочность, Рн	191
5.2.2.1.Способы определения рН растворов.....	193
5.2.2.1.1.Потенциометрическое определение рН.....	193
5.2.2.1.2.Колориметрический метод.....	197
5.3.Лабораторные работы.....	198
5.3.1.Лабораторная работа №1 по теме №4.....	198
5.3.2.Лабораторная работа №2 по теме №4.....	203
Приложение №1.....	207
Приложение №2.....	209
Приложение №3.....	216
Приложение №4.....	219
Приложение №5.....	221
Приложение №6.....	224
Приложение №7.....	227
6. Занятие №5. Теоретический зачет по общим методам фармакопейного анализа и лекционному материалу	229
6.1.Методические указания для студентов.....	229
Приложение №1.....	237
Приложение №2.....	239
Приложение №3.....	246
Список использованной литературы.....	248

1.3 АНЯТИЕ №1

Тема: “Общие методы анализа лекарственных препаратов. Введение в предмет. Правила пользования ФС. Определение растворимости, прозрачности и степени мутности, окраски жидкостей”.

Вопросы фармацевтического анализа лекарственных средств занимают ведущее место в общей системе мероприятий, связанных с разработкой, внедрением, производством и реализацией лекарств населению.

Для оценки качества лекарственных препаратов необходимо иметь практические навыки использования методов исследования, указанных в нормативной документации.

Документом, регламентирующим качество лекарственных средств, является **государственная фармакопея**.

Государственная фармакопея - сборник фармакопейных статей

Она содержит требования к качеству лекарственных препаратов и описание современных методов контроля их качества. Принципы, заложенные в фармакопее, служат основой для контроля всех лекарств, используемых в стране.

Для установления подлинности и чистоты лекарственных средств в ГФ XI используется комплекс испытаний, в том числе:

- описание (внешний вид: агрегатное состояние (твердое вещество, жидкость, газ), цвет, запах; аморфное или кристаллическое вещество; гигроскопичность или свойство выветриваться в сухом воздухе; устойчивость к воздействию света, кислорода воздуха; летучесть, подвижность, воспламеняемость (для жидкостей));
- растворимость;
- прозрачность и степень мутности;
- окраска жидкостей.

1.1.МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ

1.1.1.Самоподготовка к занятию

1.1.1.1.В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- какова связь фармацевтической химии с другими науками;

- основные виды нормативной документации, регламентирующей качество лекарственных средств;
- приказ МЗ СР РФ от 15 октября 2007 г №641 “Об утверждении фармакопейных статей” (**приложение №2**);
- структуру фармакопейной статьи;
- с какой целью проводится определение внешнего вида, растворимости, прозрачности и цветности;
- каким образом, согласно требованиям ГФ XI, проводится определение растворимости;
- как устанавливается прозрачность и цветность растворов (жидкостей);
- как определяется степень мутности или окраски растворов (жидкостей);
- каким образом готовят эталонные растворы мутности и окраски;
- как влияют условия синтеза и факторы окружающей среды на соответствие лекарственных средств требованиям НД (растворимость, прозрачность, цветность);
- каковы общие правила, обеспечивающие безопасность выполнения работы в химической лаборатории.

1.1.1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы.

1.1.1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003. – С. 6, 50-55, 105
2. Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учебное пособие/Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Компанцева Е.В., Куль И.Я., Лукьянчикова Г.И., Саушкина А.С., Тираспольская С.Г./под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск, 2003.- С. 6-7, 19-26
3. Государственная фармакопея СССР, 11-е изд. Вып. 1. Общие методы анализа.- М.: Медицина, 1987.- С. 12-15, 175-176, 194-199.
4. Государственная фармакопея РФ XII/”Издательство ”Научный центр экспертизы средств медицинского применения”, 2008. – С. 13-22, 92-100

Б) Дополнительная:

1. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001. – С. 54-57, 69-71.
2. Арзамасцев А.П. Фармакопейный анализ. – М.: Медицина, 1971. – С. 63-70.

1.1.1.4.Контрольные вопросы:

1. Что подразумевается под термином «растворимость» в ГФ XI?
2. Какая температура, согласно требованиям ГФ XI, считается «горячей»?
3. Какие жидкости, согласно требованиям ГФ XI, считаются прозрачными? Как проводится определение?
4. Что означает требование ГФ XI «точная навеска»?
5. Из каких веществ готовят исходные растворы для определения степени мутности?
6. Что означает термин «постоянная масса»?
7. Какие условные термины приняты ГФ XI для обозначения растворимости?
8. Что подразумевается в ГФ XI под контрольным опытом?
9. Какие жидкости, согласно требованиям ГФ XI, считаются бесцветными? Как проводится определение?
10. Как приготовить раствор с обозначением его крепости 1:2?
11. Как понимать термин «очень легко растворим»?
12. Если нет особых указаний, что следует подразумевать под названием «вода»?
13. Сколько эталонов существует для определения степени мутности?
14. На какое сырье проводится пересчет при определении действующих веществ в лекарственном растительном сырье?
15. Из каких веществ готовят исходные растворы для определения цветности?
16. Какая температура, согласно требованиям ГФ XI, считается температурой «водяной бани»?
17. Каковы сроки годности эталонов окраски?
18. Сколько капель воды содержится в 1 мл (стандартный каплемер, н. у.)?
19. На каком фоне и в каком свете проводят определение цветности?
20. Что подразумевается под указанием ГФ XI «пределы содержания»?
21. Сколько эталонов существует для определения степени окраски растворов (жидкостей)?
22. Как проводится испытание на отсутствие запаха?
23. Что используют в качестве растворителя при приготовлении эталонов цветности?

24. Если нет указаний «точная навеска», то с какой точностью проводят взвешивание?
25. На каком фоне и в каком свете проводят определение степени мутности?
26. Какая температура, согласно требованиям ГФ XI, считается «холодной»?
27. Каковы сроки годности эталонов мутности?
28. Если нет особых указаний, что следует подразумевать под названием «спирт»?
29. Как изменяется интенсивность окраски эталонов от № 1 к № 7?
30. Какая температура, согласно требованиям ГФ XI, считается «комнатной»?
31. Что подразумевается под буквенным обозначением в эталонах окраски?
32. Если для растворов не указан растворитель, в чем проводят растворение?

1.1.2. Работа на занятии

1.1.2.1. Объекты исследования: натрия хлорид, кислота борная, натрия салицилат, натрия бензоат, стрептоцид растворимый, анестезин, парацетамол, кальция глюконат.

1.1.2.2. Цель занятия:

1.1.2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- специфику фармацевтических исследований;
- структуру фармакопейной статьи на лекарственные средства;
- правила пользования фармакопейными статьями;
- требования ГФ XI и ГФ XII по выполнению определения растворимости, прозрачности и цветности;
- общие правила, обеспечивающие безопасность выполнения работы в химической лаборатории.

1.1.2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- работать с общими статьями ГФ XI, согласно требований которых проводится анализ лекарственных средств по ФС (НД);
- выполняемую работу согласовывать с правилами пользования фармакопейными статьями;
- выполнять определение растворимости лекарственных веществ согласно требованию ФС;
- определять прозрачность или степень мутности лекарственных веществ согласно требованию ФС;

- определять бесцветность или окраску растворов лекарственных веществ или жидкостей согласно требованию ФС;
- готовить эталонные растворы окраски и степени мутности;
- сравнивать исследуемый раствор с эталонным;
- делать заключение о качестве исследуемого лекарственного вещества по показателям растворимость, прозрачность, цветность.

1.1.2.3. План занятия:

- Знакомство с кафедрой фармации.
- Проверка выживаемости знаний.
- Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям (**приложение №1**);
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
- Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
- Распределение индивидуальных заданий.
- Самостоятельная работа и оформление протоколов.
- Итоговый контроль.

1.1.2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Выполнить определение растворимости 3-ех лекарственных веществ в соответствии с заданием №1 лабораторной работы №1 по теме №1. Оформить отчет и протокол анализа. Сделать заключение о соответствии / несоответствии лекарственных веществ по данному показателю.

Задание 2. Выполнить определение прозрачности и степени мутности растворов лекарственных веществ в соответствии с заданием №2 лабораторной работы №1 по теме №1. Оформить отчет и протокол анализа. Сделать заключение о соответствии / несоответствии лекарственных веществ по данному показателю.

Задание 3. Выполнить определение окраски растворов лекарственных веществ в соответствии с заданием №3 лабораторной работы №1 по теме №1. Оформить отчет и протокол анализа. Сделать заключение о соответствии / несоответствии лекарственных веществ по данному показателю.

Задание 4. Провести сравнительный анализ методик определения растворимости, окраски, прозрачности и степени мутности растворов лекарственных веществ по фармакопеям мира (по заданию преподавателя) (смотрите приложение №4,5,6).

1.1.2.5.Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

1.2.ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

1.2.1.Правила работы и техника безопасности в химической лаборатории

1. Прежде чем приступить к выполнению лабораторных работ, студент должен изучить инструкцию по технике безопасности и противопожарным мероприятиям.
2. В лаборатории необходимо строго соблюдать правила техники безопасности при работе с электрооборудованием и электроприборами, а также при использовании бытового газа и спиртовок. Нарушение этих правил может привести к отравлению газом и взрывам.
3. Нужно ознакомиться с имеющимися средствами пожаротушения и местами их размещения.
4. В химической лаборатории должны быть созданы нормальные и безопасные условия труда при выполнении студентами всех видов работ на практических занятиях. В учебной лаборатории студенту предоставляется рабочее место для занятий и все необходимое: оборудование, реактивы, расположенные в соответствии с правилами безопасности.
5. В лабораторию студент приходит в белом халате и белой шапочке. Дежурные, назначенные старостой группы, приходят за несколько минут до начала занятия, проверяют готовность лаборатории к занятию, получают в лаборантской комнате учебную литературу, методические указания и все, что необходимо для выполнения данного занятия (весы, разновесы, мерную посуду, бюксы, пикнометры и др.).
6. Студент обязан содержать рабочее место в чистоте, не загромождать его посудой, приборами, склянками с реактивами и другими предметами, не относящимися к данной работе.
7. При работе с реактивами студент соблюдает правила: а) склянки с реактивами ставить на отведенные места; б) склянку с реактивом берут так, чтобы её этикетка находилась под ладонью; в) склянка сразу же закрывается пробкой и ставится на место.
8. За соблюдением правил безопасности во время учебных занятий следит преподаватель, ведущий занятие.

9. При работе в лаборатории студенты обязаны соблюдать чистоту и порядок.
10. Осторожного обращения требует работа с огнеопасными веществами. Все работы с огнеопасными веществами (эфир, спирт, ацетон и др.) в лаборатории проводятся под тягой при выключенных нагревательных приборах. Недопустимо использовать или хранить огнеопасные вещества вблизи зажженной горелки. Категорически запрещается выливать огнеопасные вещества и содержащие их жидкости в канализацию. Все отработанные жидкости, содержащие огнеопасные вещества, должны сливаться в предназначенные для этих целей сосуды.
11. В случае воспламенения горючих жидкостей гашение пламени производить асбестовым покрывалом, песком, огнетушителем. Универсальным средством тушения небольших количеств любых горящих веществ является песок. Им пользуются для тушения горящих на открытой поверхности жидкостей, щелочных металлов и других веществ. Для тушения используют также воду, но если её применить невозможно, то вводят в действие порошковые огнетушители. Если возгорание произошло в небольших емкостях, то используют шерстяные или асбестовые одеяла.
12. Работу с ядовитыми, токсичными, огне- и взрывоопасными веществами, концентрированными кислотами и растворами щелочей следует проводить под тягой. Окна вытяжного шкафа нужно поднимать на высоту, удобную для работы, но не более чем на 1/3.
13. Пролитую токсичную жидкость студент должен обезвредить в соответствии с установленными правилами под руководством преподавателя или лаборанта.
14. При работе в лаборатории воздух может загрязняться газами и парами химических реактивов, которые могут вызвать острые или хронические отравления. С целью безопасности должна быть включена вентиляция.
15. В лаборатории запрещается пить воду, принимать и хранить пищу.
16. По завершении лабораторной работы студент обязан привести в порядок свое рабочее место. После окончания работы необходимо выключить воду, газ и электроприборы, расставить на отведенные места реактивы, приборы, чистую посуду, вымыть грязную посуду в моечной.

1.2.2. Правила пользования фармакопейными статьями (ГФ XI, вып.1)

***Фармакопейная статья (ФС)** - государственный стандарт лекарственного средства, содержащий перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства*

Температура. Если при обозначении плотности, растворимости и в других случаях, когда имеет значение температура, она не указана, то подразумевают температуру 20 град. С.

Под "холодной", "прохладной" подразумевают температуру от 12 до 15 град. С, под "теплой" - от 40 до 50 град. С, под "горячей" - от 80 до 90 град. С, под "комнатной" - от 18 до 20 град. С. Под температурой "водяной бани" подразумевают температуру от 98 до 100 град. С.

Растворители. Если для растворов не указан растворитель, то подразумевают водные растворы.

Под названием "вода", если нет особых указаний, следует понимать дистиллированную воду.

Под названием "спирт", если нет особых указаний, следует понимать этиловый спирт, под названием "эфир" - диэтиловый эфир.

При определении спирта в лекарственных препаратах под процентом подразумевают объемный процент.

Растворы. Под принятым способом обозначения крепости растворов 1:10, 1:2 и т.д. следует подразумевать содержание весовой части вещества в указанном объеме раствора, т. е. при приготовлении раствора 1:10 следует брать 1 г вещества и растворителя до получения 10 мл раствора; при приготовлении раствора 1:2 следует брать 1 г вещества и растворителя до получения 2 мл раствора и т.д.

Если концентрация растворов при испытании подлинности и чистоты, при определении величины удельного вращения, удельного показателя поглощения и т. п. указана в процентах, следует подразумевать всеобъемные проценты.

Под обозначением "ч" подразумевают массовые части.

Молекулярная масса. Молекулярные массы описанных в фармакопее соединений рассчитаны по таблице относительных атомных масс 1975г., принятой Международным союзом по теоретической и прикладной химии (IUPAC) и основанной на шкале углерода - 12.

Если молекулярная масса ниже 400, приводят два десятичных знака, если выше 400 - один десятичный знак.

Точная навеска. "Точная навеска" означает взвешивание на аналитических весах с точностью до 0,0002 г. Если не указано "точная навеска", то навеску следует брать с точностью до 0,01 г.

Постоянная масса. Термин "постоянная масса", используемый в связи с определением потери в массе при высушивании или при определении сульфатной золы, означает, что разница в массе между двумя последовательными взвешиваниями не превышает 0,0005 г; второе взвешивание производят

после дополнительного высушивания или соответственно прокаливания в течение 1 ч.

Запах. Испытание на отсутствие запаха в препарате производят сразу после вскрытия упаковки. 1-2 г препарата равномерно распределяют на часовом стекле диаметром 6-8 см и через 2 мин. определяют запах на расстоянии 4-6 см.

Каплемер. Для отсчета капель следует применять стандартный каплемер, дающий 20 капель воды в 1 мл при 20 град. С.

Пределы содержания. Если в разделе "Количественное определение" для индивидуальных веществ не указан верхний предел содержания, следует считать, что последний составляет не более 100,5% определяемого вещества.

В тех случаях, когда содержание вещества в препарате выражается в пересчете на сухое вещество, следует понимать, что потеря в массе при высушивании определена тем методом, который описан в соответствующей частной статье.

При определении действующих веществ в лекарственном растительном сырье расчет производят на абсолютно сухое вещество.

Контрольный опыт. Под контрольным опытом подразумевают определение, проводимое с теми же количествами реактивов и в тех же условиях, но без испытуемого препарата.

Смотрите также другие требования по разделу "Правила пользования ФС" в ГФ XII.

1.2.3.Растворимость (ГФ XI, вып.1, с.175)

Растворимость (согласно требованиям ГФ XI) - это свойство вещества растворяться в разных растворителях, принятых Государственной фармакопеей.

Показатели растворимости в разных растворителях приведены в частных статьях. Если растворимость является показателем чистоты препарата, то в частной статье есть об этом специальное указание.

Для обозначения растворимости веществ в фармакопее приняты условные термины (в пересчете на 1 г), значения которых приведены в таблице.

В отдельных случаях приводятся конкретные соотношения веществ и растворителя (таблица №1).

Таблица 1

Условные термины растворимости (согласно требованиям ГФ XI)*

Условные термины	Сокращения	Количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества
Очень легко раство- рим	оч.л.р.	До 1
Легко растворим	л.р.	Более 1 до 10
Растворим	р.	Более 10 до 30
Умеренно растворим	ум.р.	Более 30 до 100
Мало растворим	м.р.	Более 100 до 1000
Очень мало растворим	оч.м.р.	Более 1000 до 10000
Практически не рас- творим	пр.н.р.	Более 10000

*растворимость в пробирках

Методика определения растворимости. Навеску препарата вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин при 20 \pm 2 град. С. Предварительно препарат может быть растерт.

Для медленно растворимых препаратов, требующих для своего растворения более 10 мин, допускается также нагревание на водяной бане до 30 град. С. Наблюдение производят после охлаждения раствора до 20 \pm 2 град. С и энергичного встряхивания в течение 1-2 мин.

Условия растворения медленно растворимых препаратов указываются в частных статьях.

Препарат считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества.

Для препаратов, образующих при растворении мутные растворы, соответствующее указание должно быть приведено в частной статье.

Смотрите также ГФ XII ОФС 42-0049-07 “Растворимость” (приложение №3).

Растворимость лекарственных веществ может быть выражена:

- в условных терминах;
- в частях.

Примеры лекарственных веществ, растворимость которых, выражена *в условных терминах* приведены в таблице № 1.1.

Таблица 1.1

Лекарственные вещества, растворимость которых выражена в условных терминах

№	Лекарственное вещество	Растворители и пределы растворимости, мл					
		вода	спирт	Эфир	хлороформ	р-р NaOH	разв. HCl
1	Натрия бензоат	л.р. 1-10	ум.р. 30-100				
2	Натрия гидрокарбонат	р. 10-30	пр.н.р. >10000				
3	Кислота ацетилсалициловая	м.р. 100-1000	л.р. 1-10	р. 10-30	р. 10-30	р. 10-30	
4	Кислота бензойная	м.р. 100-1000 в кипящ. р. 10-30	л.р. 1-10	л.р. 1-10	л.р. 1-10		
5	Анестезин	оч.м.р. 1000-10000	л.р. 1-10	л.р. 1-10	л.р. 1-10		ум.р. 30-100
6	Висмута нитрат основной	пр.н.р. >10000	пр.н.р. >10000				
7	Фурацилин	оч.м.р. 1000-10000	м.р. 100-1000	пр.н.р. >10000		р. 10-30	
8	Магния оксид	пр.н.р. >10000	пр.н.р. >10000				р. 10-30

Растворимость в частях указывается в фармакопейных статьях для следующих препаратов:

- Кислота борная (растворим в 25 частях воды, в 25 частях спирта, в 4 частях кипящей воды);
- Калия иодид (растворим в 0,75 частях воды, в 12 частях спирта, в 2,5 частях глицерина);
- Натрия бромид (растворим в 1,5 частях воды, в 10 частях спирта);
- Калия бромид (растворим в 1,7 частях воды и мало растворим в спирте);
- Калия хлорид и натрия хлорид (растворим в 3 частях воды).

1.2.4.Определение окраски жидкостей (ГФ XI, вып.1, с.194)

Окраску жидкостей определяют визуально путем сравнения с соответствующими эталонами. Исследуемые жидкости и эталоны берут для сравнения в равных количествах. Сравнение производят в пробирках одинакового стекла и диаметра при дневном отраженном свете на **матово - белом фоне**.

Окраска исследуемого образца должна быть вполне идентична эталону или только приближаться к отмеченной окраске, не превышая ее по интенсивности, но несколько отличаясь от нее по тону.

Жидкость, которая должна быть бесцветной, рассматривают сверху через весь слой жидкости на матово - белом фоне.

Бесцветными считаются жидкости, которые по цвету не отличаются от воды, а в случае растворов - от соответствующего растворителя.

Приготовление исходных растворов

Раствор А. Около 6,00 г (точная навеска) растертого хлорида кобальта ($\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$; М.м. 237,93) растворяют в растворе серной кислоты (0,1 моль/л) в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают и доводят объем раствора раствором серной кислоты (0,1 моль/л) до метки.

Содержание хлорида кобальта в растворе определяют следующим образом: 5 мл раствора хлорида кобальта помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой пробкой, прибавляют 5 мл 3% раствора перекиси водорода и 30 мл раствора едкого натра, смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, затем охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 2 г йодида калия и 15 мл 50% раствора серной кислоты. Выделившийся йод титруют раствором тиосульфата натрия (0,1 моль/л) (индикатор - крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора тиосульфата натрия (0,1 моль/л) соответствует 0,02379 г хлорида кобальта (II).

Объем раствора хлорида кобальта ($\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$) разбавляют таким образом, чтобы содержание хлорида кобальта в 1 мл составляло 0,060 г.

Раствор Б. 0,4900 г растертого бихромата калия ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$; М.м. 294,18) растворяют в растворе серной кислоты (0,1 моль/л) в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора раствором серной кислоты (0,1 моль/л) до метки. 1 мл полученного раствора должен содержать 0,0049 г бихромата калия ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$).

Содержание бихромата калия в растворе определяют следующим образом: 20 мл раствора бихромата калия помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой пробкой, прибавляют 30 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 1 г йодида калия, оставляют на 5 мин в темном месте, затем прибавляют 80 мл воды и титруют выделившийся йод раствором тиосульфата натрия (0,1 моль/л) (индикатор - крахмал) до изменения окраски в зеленый цвет.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора тиосульфата натрия (0,1 моль/л) соответствует 0,004903 г бихромата калия.

Раствор В. Около 6,00 г (точная навеска) растертого сульфата меди (II) ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$; М.м. 249,68) растворяют в растворе серной кислоты (0,1 моль/л) в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора раствором серной кислоты (0,1 моль/л) до метки.

Содержание сульфата меди в растворе определяют следующим образом: 10 мл раствора сульфата меди помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой пробкой, прибавляют 40 мл воды, 4 мл разведенной уксусной кислоты, 3 г йодида калия, смесь перемешивают и выделившийся йод титруют раствором тиосульфата натрия (0,1 моль/л) (индикатор - крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора тиосульфата натрия (0,1 моль/л) соответствует 0,02497 г сульфата меди (II). Объем раствора сульфата меди ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) разбавляют таким образом, чтобы содержание сульфата меди в 1 мл составляло 0,060 г.

Раствор Г. Около 4,50 г (точная навеска) хлорида железа (III) ($\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$; М.м. 270,30) растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл в растворе серной кислоты (0,1 моль/л) и доводят объем раствора раствором серной кислоты (0,1 моль/л) до метки.

Содержание хлорида железа (III) в растворе определяют следующим образом: 10 мл раствора хлорида железа помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой пробкой, прибавляют 15 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 4 г йодида калия и оставляют на 15 мин в темном месте. После прибавления 100 мл воды выделившийся йод титруют раствором тиосульфата натрия (0,1 моль/л) (индикатор - крахмал).

1 мл раствора тиосульфата натрия (0,1 моль/л) соответствует 0,02703 г хлорида железа (III).

Объем раствора хлорида железа ($\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$) разбавляют таким образом, чтобы содержание хлорида железа в 1 мл составляло 0,045 г.

Срок годности исходных растворов 1 год.

Приготовление основных растворов

Основные растворы получают смешением исходных растворов хлорида кобальта (А), бихромата калия (Б), сульфата меди (В) и хлорида железа (Г) с раствором серной кислоты (0,1 моль/л) в следующих соотношениях (таблица №2).

Таблица 2

Основной раствор	Раствор А, мл	Раствор Б, мл	Раствор В, мл	Раствор Г, мл	Раствор серной кислоты 0,1 моль/л, мл
I	35,00	8,00	17,00	40,00	-----
II	9,50	10,70	1,90	4,00	73,90
III	40,50	6,30	6,10	12,00	35,10
IV	3,50	10,40	20,10	4,00	62,00

Срок годности основных растворов **1 год.**

Приготовление эталонов

Эталонные для сравнения приготавливают из основных растворов путем разбавления их раствором серной кислоты (0,1 моль/л) (таблица №3).

Эталонные следует хранить по 5 мл в бесцветных, герметически укупоренных пробирках или запаянных ампулах вместимостью 5 мл в защищенном от света месте.

Срок годности эталонов N 1, 2, 3, 4 - **4 дня.** Эталонные N 5, 6, 7 следует **применять свежеприготовленными.**

Таблица 3

Н О М Е Р Э Т А Л О Н А	Эталоны коричневых оттенков		Эталоны желтых оттенков		Эталоны розовых оттенков		Эталоны зеленых оттенков	
	шкала а		шкала б		шкала в		шкала г	
	Основной раствор I, мл	Раствор серной кислоты 0,1 моль/л, мл	Основной раствор II, мл	Раствор серной кислоты 0,1 моль/л, мл	Основной раствор III, мл	Раствор серной кислоты 0,1 моль/л, мл	Основной раствор IV, мл	Раствор серной кислоты 0,1 моль/л, мл
1	100,00	-----	100,00	-----	100,00	-----	100,00	-----
2	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
3	25,00	75,00	25,00	75,00	25,00	75,00	25,00	75,00
4	12,50	87,50	12,50	87,50	12,50	87,50	12,50	87,50
5	6,30	93,70	6,30	93,70	6,30	93,70	6,30	93,70
6	3,10	96,90	3,10	96,90	3,10	96,90	3,10	96,90
7	1,60	98,40	1,60	98,40	1,60	98,40	1,60	98,40

Исходя из таблицы № 3, можно сделать вывод о том, что насыщенность эталонов цветности от 1 к 7 уменьшается.

При сравнении окраски испытуемого раствора с эталонами указывают, кроме номера эталона, букву шкалы. Например, окраска раствора не должна превышать эталон N 5б.

Примечание. Раствор серной кислоты (0,1 моль/л): медленно и осторожно, при постоянном перемешивании, вливают 6 мл концентрированной серной кислоты в 1020 мл воды.

Смотрите также ГФ XII ОФС 42-0050-07 “Степень окраски жидкостей” (приложение №3).

1.2.5.Определение прозрачности и степени мутности жидкостей (ГФ XI, вып.1, с.198)

Прозрачность и степень мутности жидкостей определяют путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем или эталонами.

Американская Ассоциация здравоохранения (АРНА) определяет мутность, как "численную характеристику оптического свойства, которое вызывает рассеяние и поглощение света вместо его прохождения через образец по прямой." Мутность можно рассматривать как характеристику относительной прозрачности воды. Измерение мутности - это не прямое определение количества взвеси в жидкости, а измерение величины рассеяния света на взвешенных частицах.

Испытание проводят при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт на черном фоне при вертикальном расположении пробирок

Жидкость считают прозрачной, если при ее рассмотрении невооруженным глазом не наблюдается присутствие нерастворенных частиц, кроме единичных волокон. Сравнение проводят с растворителем, взятым для приготовления жидкостей.

Эталонами для определения степени мутности служат взвеси из гидразина сульфата ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$) и гексаметиленetetрамина ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4$).

I. Приготовление раствора гидразина сульфата. 0,50 г гидразина сульфата (ГОСТ 5841-74, ч.д.а.) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл воды, перемешивают, доводят объем раствора водой до метки и оставляют на 6 ч.

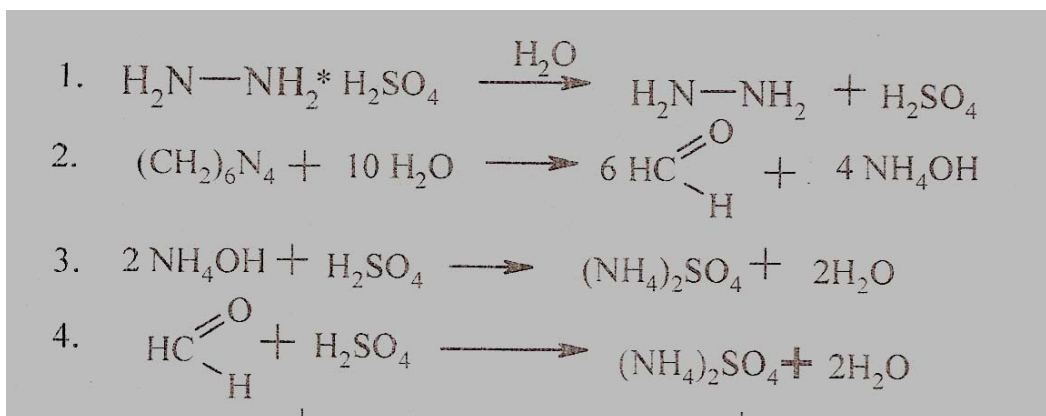
II. Приготовление раствора гексаметиленetetрамина. 3,00 г гексаметиленetetрамина растворяют в 30 мл воды, взятых пипеткой или бюреткой.

III. Приготовление исходного эталона. К 25 мл раствора гидразина сульфата прибавляют 25 мл раствора гексаметиленetetрамина, тщательно перемешивают и оставляют на 24 ч.

Растворы гидразина сульфата и гексаметиленetetрамина берут пипеткой или бюреткой.

Срок годности исходного эталона **2 мес.** в склянках с притертыми пробками.

В исходном растворе протекают следующие химические реакции:



Примечание. Перед применением исходный эталон, основной эталон и эталонные растворы следует тщательно перемешать в течение 3 мин.

IV. Приготовление основного эталона. 15 мл исходного эталона, взятого пипеткой, помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем жидкости водой до метки и перемешивают.

Срок годности основного эталона 24 ч.

V. Приготовление эталонных растворов. Для приготовления эталонных растворов I, II, III, IV основной эталон берут пипеткой или бюреткой в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем жидкости водой до метки (**таблица №4**).

Таблица 4

	Эталонные растворы			
	I	II	III	IV
Основной эталон, мл	5	10	30	50
Вода, мл	95	90	70	50

Эталонные растворы I, II, III, IV должны быть **свежеприготовленными**.

Для сравнения берут равные объемы эталонного раствора и испытуемой жидкости (5 или 10 мл). Сравнение проводят в пробирках бесцветного стекла или стекла одинакового оттенка, одного и того же диаметра с притертыми пробками.

Определение степени мутности окрашенных жидкостей производят в компараторе. Часть испытуемой жидкости фильтруют через бумажный фильтр; в компараторе помещают рядом пробирки с фильтрованной и нефильтованной жидкостями; позади пробирки с нефильтованной жидкостью ставят пробирку с растворителем, позади пробирки с фильтрованной жидкостью по-

мещают последовательно пробирки с соответствующими эталонами мутности до появления мути, сходной с мутью нефилътрированной жидкости. Пробирки просматривают при подсвечивании электрической лампой 40 Вт.

Из истории измерения мутности

Практические попытки количественно измерить мутность относятся к 1900 году, когда Уиппл и Джексон разработали стандарт суспензии, содержащей 1000 миллионных долей (ppm) кизельгура (диатомитовой земли) в дистиллированной воде. Разбавление этой суспензии позволило создать так называемую "кремнеземную" шкалу мутности на основе ряда стандартных суспензий для калибровки турбидиметров того времени.

Джексон воспользовался этой шкалой для работы с существовавшим тогда прибором диафанометром и создал то, что известно под названием "свечной турбидиметр Джексона". Он состоял из специальной свечи и плоскодонной колбы. Джексон откалибровал его в единицах ppm по мутности взвешенного кремнезема. Для определения мутности образец медленно наливали в колбу до тех пор, пока изображение пламени, наблюдаемое сверху, не превращалось в бесформенное свечение (Рис. 1).

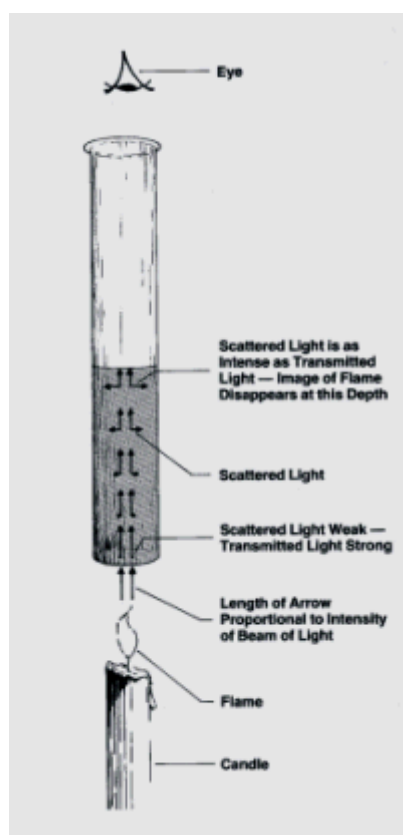


Рис. 1. Свечной турбидиметр Джексона

Погасание образа происходило, когда сравнивались интенсивность рассеянного света с интенсивностью света проходящего. Высота жидкости в колбе затем переводилась в единицы кремнеземной шкалы, а мутность определялась в **джексоновских единицах мутности (JTU)**. Тем не менее, устойчивого состава стандартов достичь было трудно, поскольку их готовили из различных природных материалов - сукновальной глины, каолина, донных отложений.

Стандарты мутности

В 1926 году **Кингсбери** и **Кларк** создали **формазин**, который является почти идеальным веществом для приготовления стандартных суспензий. Для приготовления формазина требуется растворить точную навеску 5,00 г **сульфата гидразина** и 50,00 г **гексаметиленetetрамина** в одном литре дистиллированной воды (Рис. 2).

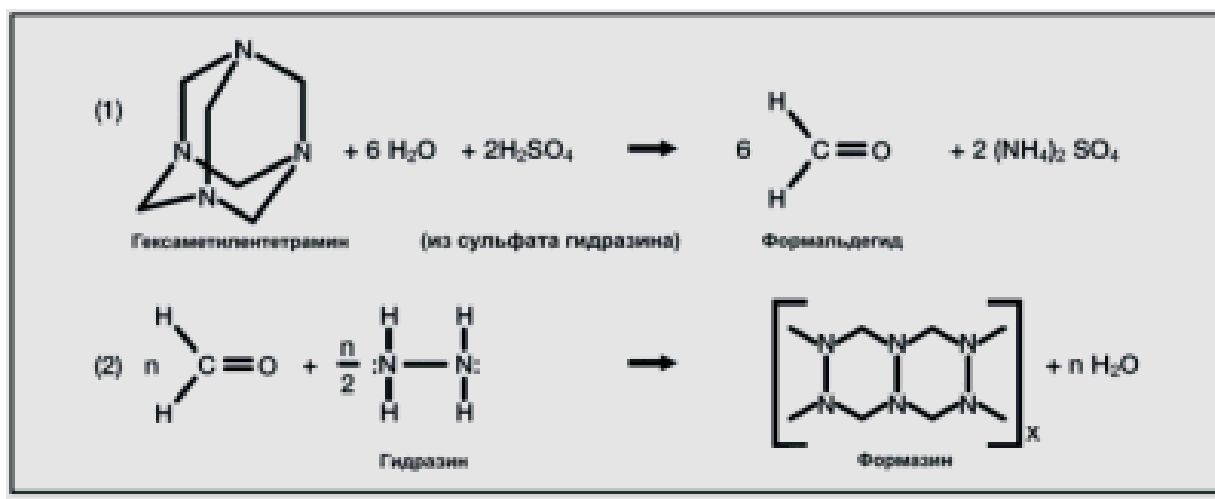


Рис. 2. Синтез формазина

Раствор становится мутным после выстаивания в течение 48 часов при 25 °С. При идеальных температурных условиях и освещении эта смесь может быть приготовлена многократно с точностью $\pm 1\%$. **Формазин - единственный стандарт, который можно приготовить из контролируемых исходных веществ.** Все прочие стандарты, альтернативные или вторичные следует контролировать по формазину. Первичные стандарты мутности, получаемые прямым синтезом суспензии формазина, приняты в водном хозяйстве и других связанных отраслях промышленности.

Формазин обладает несколькими свойствами, которые делают его идеальным стандартом для турбидиметрии. Во-первых, его можно воспроизводимо готовить из контролируемых исходных веществ. Во-вторых, физические свойства желательны для стандарта в турбидиметрии. **Формазин - это полимер, состоящий из цепочек разной длины, которые свернуты в различных конфи-**

гурациях. Это дает широкий спектр фирм и размеров частиц *от менее 0,1 до более 10 мкм*. Исследования распределения частиц по размерам показывают нерегулярное распределение в различных стандартах, но статистика нефелометрических определений воспроизводима. Такое множество форм и размеров частиц хорошо аналитически сочетается с возможными размерами и формами частиц в реальных образцах. Благодаря хорошей воспроизводимости рассеяния белого света в формазиновой суспензии, приборы, использующие в качестве источника света лампу накаливания, калибруются с высокой точностью и хорошей воспроизводимостью. Многообразие форм и размеров частиц в стандартах на основе формазина приводит к статистически воспроизводимому рассеянию света в турбидиметрах всех типов и моделей. Благодаря воспроизводимости рассеяния и возможности контролировать процесс приготовления формазина, способы калибровки турбидиметров и критерии эффективности были повсеместно приведены к данному стандарту.

В 1955 от выражения мутности в миллионных долях кремнезема окончательно отказались и 10-е и последующие издания "Стандартных методов" (Standard Methods) описывают мутность в терминах рассеяния света на взвешенных частицах. Термины "миллионная доля" и "кремнеземная шкала" упразднили, а мутность стали выражать просто в "единицах мутности". После принятия формазина в качестве образцового первичного стандарта, единицы мутности стали называть *единицами мутности по формазину - ЕМФ* (formazin turbidity units - FTU). Первыми в качестве первичного стандарта мутности формазин стали использовать Американская Ассоциация Здравоохранения (APHA) и Американская Ассоциация предприятий водного хозяйства (AWWA) в 13-м издании Стандартных методик исследования воды и стоков (Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater). Американское Управление по охране окружающей среды (USEPA) определяет первичный стандарт несколько иначе, используя термины, отвечающие стандартам представления результатов USEPA.

Понятие стандарта в турбидиметрии несколько размыто из-за различий в определениях, которыми пользуются USEPA, APHA, AWWA и теми, которые приведены в "Стандартных методах". В 19-м издании "Стандартных методов" для ясности были введены понятия "первичный стандарт" и "вторичный стандарт". Первичный стандарт определен в них как стандарт, который готовится пользователем прецизионно, из контролируемых исходных веществ, при контролируемых условиях окружающей среды. В турбидиметрии единственным стандартом, отвечающим данным требованиям является формазин, приготовляемый непосредственно на лабораторном столе.

"Стандартные методы" определяют вторичный стандарт, как стандарт производителя (или независимой проверяющей организации), такой, что калибровка прибора по этому стандарту дает (в определенных пределах) результаты, эквивалентные тем, которые дает калибровка по стандарту формазина, приготовленному пользователем. Существуют различные виды вторичных стандартов, включая промышленный ассортимент суспензий формазина 4000 NTU, стабилизированные суспензии формазина и промышленные суспензии микросферы сополимера стирола и дивинилбензола.

"Стандарты" для проверки калибровки прибора, поставляемые изготовителем, например, запечатанные ячейки, наполненные суспензией латекса или частицами оксида металла в гелеобразном полимере, очень удобны, чтобы с их помощью проверять работоспособность прибора между калибровками, но не пригодны для проведения калибровок прибора

Если обнаруживается расхождение в точности стандарта или прибора, то судить о работе прибора позволяет только первичный стандарт (т.е. изготовленный пользователем формазин). Формазин - это единственный первичный стандарт в турбидиметрии, а все прочие стандарты приводятся к формазину.

Определения, используемые USEPA, отличаются от тех, которые приведены в "Стандартных методах". В настоящее время USEPA признает приговоренный пользователем формазин, промышленный ассортимент суспензий формазина, стабилизированные суспензии формазина StabCal™ и промышленные суспензии стироладивинилбензола (называемые также "альтернативными стандартами") в качестве первичных стандартов, пригодных для представления отчетов. Термин "вторичный" USEPA использует для "стандартов", по которым проверяется калибровка прибора. При таком определении первичный стандарт совершенно не контролируем и применим только для представления отчетов USEPA.

По определению USEPA вторичные стандарты, после того, как их свойства установлены по формазину, используются для проверки калибровки турбидиметра. Однако, эти стандарты нельзя использовать для калибровки приборов. Данные стандарты, такие, как гели с оксидами металлов, суспензии латекса, и все неводные стандарты разработаны для ежедневного контроля калибровки прибора.

Смотрите также ГФ XII ОФС 42-0051-07 "Прозрачность и степень мутности жидкостей" (приложение №3).

1.3.ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА №1 ПО ТЕМЕ №1

Тема: “*Определение растворимости, окраски, прозрачности и степени мутности растворов лекарственных веществ*”.

Цель работы: Научиться давать оценку доброкачественности лекарственных веществ и их соответствию требованиям ГФ XI по растворимости, окраске и степени мутности.

Объекты исследования: натрия хлорид, кислота борная, натрия салицилат, натрия бензоат, стрептоцид растворимый, анестезин, кальция глюканат, парацетамол.

Оборудование: электронные весы, водяная баня, электрическая плитка, компаратор.

Посуда: пипетки, пробирки, фильтры, мерные цилиндры, мерные колбы, конические колбы.

Реактивы: хлорид кобальта, бихромат калия, сульфат меди (II), хлорид железа (III), гидразина сульфат, гексаметиленetetрамин, йодид калия, 3% раствор перекиси водорода, раствора едкого натра, 50% раствор серной кислоты, разведенная хлористоводородная кислота, разведенная уксусная кислота.

Индикаторы: крахмала раствор.

Титрованные растворы: раствор серной кислоты (0,1 моль/л), раствор тиосульфата натрия (0,1 моль/л).

Нормативная документация (НД):

1. Государственная фармакопея РФ XII/”Издательство ”Научный центр экспертизы средств медицинского применения”, 2008. – С. 92-100
2. Государственная фармакопея XI, в.1. – М.: Медицина, 1987.
3. Государственная фармакопея XI, в.2. – М.: Медицина, 1990.
4. ФС.

Задание 1. Освоить способы определения растворимости лекарственных веществ по ГФ XI

1.1. Установить растворимость лекарственных веществ

Для выполнения лабораторной работы подбирают три лекарственных вещества, различающихся по растворимости, из указанных в разделе “объекты исследования”.

Для выполнения испытания рассчитывают массу, необходимую для того, чтобы растворителя расходовалось в пределах 10—30 мл. Взвешенную на ручных весах массу лекарственного вещества растворяют в отмеренном объеме растворителя в соответствии с требованиями НД.

Таблица 5

Растворимость некоторых лекарственных веществ

№ п/п	Препарат	ФС	Растворитель	Норматив
1	Кислота борная	42-3683-98	вода	в 25 частях
2	Натрия хлорид	42-2572-88	вода	в 3 частях
3	Натрия салицилат	42-3290-96	спирт этиловый	растворим
4	Натрия бензоат	42-2458-94	спирт этиловый	умеренно растворим
5	Стрептоцид растворимый	42-2936-92	вода	растворим
6	Анестезин	42-3024-00	разведенная кислота хлористоводородная	умеренно растворим
7	Кальция глюконат	42-3019-94	вода	умеренно (медленно) растворим
8	Парацетамол	42-3292-96	вода	умеренно растворим
			раствор щелочи	растворим

Таблица 6

Результаты определения растворимости лекарственных веществ по ГФ XI

№	Лекарственное вещество (русское и латинское название)	Требования НД	Соответствие требованиям ФС

1.2. Установить растворимость медленно растворимых лекарственных веществ

В качестве объекта, относящегося к числу медленно растворимых лекарственных веществ, используют кислоту борную (методику выполнения см. раздел 1.1).

Таблица 7

**Результаты определения растворимости медленно растворимых
лекарственных веществ по ГФ XI**

№	Лекарственное вещество (русское и латинское название)	Требования НД	Соответствие требованиям ФС

Задание 2. Определить прозрачность и степень мутности растворов лекарственных веществ

Для выполнения лабораторной работы подбирают из раздела “объекты исследования” одно лекарственное вещество. Его раствор приготавливают с соблюдением условий, указанных в соответствующей НД. Прозрачность и степень мутности исследуемого раствора и эталона наблюдают в проходящем свете. Для этого пробирки следует помещать в направлении источника света, опустив их ниже последнего, чтобы взгляд попадал на какую-либо темную поверхность.

Перед началом работы следует ознакомиться с приготовлением всех эталонов мутности по ГФ XI. С этой целью в четыре одинаковых пробирки вливают после тщательного взбалтывания поочередно все четыре эталона и сравнивают их мутность в проходящем свете на темном фоне.

Таблица 8

Прозрачность, степень мутности и цветность растворов лекарственных веществ

№ п/п	Препарат	ФС	Норматив	
			прозрачность	цветность
1	Натрия хлорид	42-2572-88	прозрачный или в пределах эталона мутности № 1	бесцветный
2	Стрептоцид растворимый	42-2936-92	прозрачный или в пределах эталона мутности № 1	бесцветный или в пределах эталона 7б
3	Стрептоцид	42-2744-90	прозрачный или в пределах эталона мутности № 1	в пределах эталона 7б
4	Кальция глюконат	42-3019-94	в пределах эталона мутности № 3	не определяют
5	Натрия бензоат	42-2458-94	прозрачный или в пределах эталона мутности № 1	бесцветный

6	Натрия салицилат	42-3290-96	прозрачный или в пределах эталона мутности № 1	бесцветный
---	------------------	------------	--	------------

Таблица 9

Результаты определения прозрачности и степени мутности растворов лекарственных веществ по ГФ XI

№	Лекарственное вещество (русское и латинское название)	Требования НД	Соответствие требованиям ФС

Задание 3. Определить окраску растворов лекарственных веществ

Из раздела “объекты исследования” подбирают лекарственное вещество (например, натрия хлорид), раствор которого должен быть бесцветным. Наблюдение проводят на матово-белом фоне сверху через весь слой жидкости.

Таблица 10

Результаты определения окраски растворов лекарственных веществ по ГФ XI

№	Лекарственное вещество (русское и латинское название)	Требования НД	Соответствие требованиям ФС

Задание 4. Провести сравнительный анализ методик определения растворимости, окраски, прозрачности и степени мутности растворов лекарственных веществ по фармакопеям мира (см. приложение №3, 4,5,6) (по заданию преподавателя).

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

“Правила пользования ФС”

1. Составьте пары: условный термин температурного режима – соответствующий интервал температур (согласно требованиям ГФ XII):

- | | |
|------------------------------|----------------------|
| 1. Глубокое охлаждение | А) от +2 до +8 |
| 2. В холодильнике | Б) ниже – 15 С |
| 3. В холодном месте | В) от +8 до +15 С |
| 4. При комнатной температуре | Г) от +15 до +25 С |
| 5. Теплый | Д) от +40 до +50 С |
| 6. Горячий | Е) от +80 до +90 С |
| 7. Температура водяной бани | Ж) от + 98 до +100 С |
| 8. Температура ледяной бани | З) 0 С |

2. Если в разделе “количественное определения” для индивидуальных веществ не указан верхний предел содержания лекарственного вещества, то согласно требованиям ГФ XII, он должен составлять:

- а) не более 100,0% .
- б) не более 100,1%
- в) не более 100,5%
- г) не более 101,0%

3. Согласно требованиям ГФ XII термин "точная навеска" означает взвешивание на аналитических весах с погрешностью:

- а) +/- 0,01 г
- б) +/- 0,002г
- в) +/- 0,0002г
- г) +/- 0,0005г

4. Согласно требованиям ГФ XII понятие “сразу” означает отрезок времени:

- а) не более 30 сек
- б) не более 60 сек
- в) не более 1 часа
- г) не более 24 часов

5. Согласно требованиям ГФ XII понятие “свежеприготовленный раствор” означает, что раствор приготовлен:

- а) не более чем за 8 часов до его применения
- б) не более чем за 10 часов до его применения
- в) не более чем за 12 часов до его применения
- г) не более чем за 24 часа до его применения

6. Контрольный опыт проводят:

- 1. с тем же количеством реактивов
- 2. в тех же условиях
- 3. без испытуемого препарата
- 4. с другим индикатором

- а) правильный ответ- 1,2,4
- б) правильный ответ- 1,3
- в) правильный ответ- 1,2,3
- г) правильный ответ- 2,3,4

7. Согласно требованиям ГФ XII для отсчета капель следует применять:

- а) стандартный каплемер
- б) глазную пипетку
- в) шприц
- г) микропипетку

8. При использовании стандартного каплемера определили, что в 1 мл воды при 20°C содержится:

- а) 40 капель
- б) 30 капель
- в) 20 капель
- г) 10 капель

9. Согласно требованиям ГФ XII, если при проведении испытания, когда имеет значение температура, она не указана, то подразумевают температуру:

- а) 30 С
- б) 25 С
- в) 20 С
- г) 15 С

10. Согласно требованиям ГФ XII термин “невесомый” означает, что масса не превышает:

- а) 0,01 г
- б) 0,002г
- в) 0,005г
- г) 0,0005г

11. Согласно требованиям ГФ XII массу следует считать постоянной, если разность двух последующих взвешиваний не превышает:

- а) 0,01 г
- б) 0,002г
- в) 0,005г
- г) 0,0005г

12. Согласно требованиям ГФ XII , если для растворов не указан растворитель, то подразумевают:

- а) масляные растворы
- б) спиртовые растворы
- в) водно-спиртовые растворы
- г) водные растворы

13. Согласно требованиям ГФ XII под названием “спирт”, если нет особых указаний, следует понимать:

- а) метиловый спирт
- б) бутиловый спирт
- в) этиловый спирт
- г) октиловый спирт

14. Согласно требованиям ГФ XII обозначение “ppm” означает:

- а) частей на тысячу
- б) частей на миллион
- в) процентов на тысячу
- г) процентов на миллион

15. Составьте пары (согласно требованиям ГФ XII):

- | | |
|--------------------------|--|
| 1.массовый процент | а) число мл жидкого вещества в 100 мл р-ра |
| 2.массо-объемный процент | б) число г вещества в 100 мл р-ра |
| 3.объемный процент | в) число г вещества в 100 г р-ра |

16. Составьте пары (согласно требованиям ГФ XII):

- | | |
|---|-----------------|
| 1. хранить при температуре не выше 30 С | а) от 2 до 8 С |
| 2. хранить при температуре не выше 25 С | б) от 8 до 25 С |
| 3. хранить при температуре не выше 15 С | в) от 2 до 15 С |
| 4. хранить при температуре не выше 8 С | г) от 2 до 25 С |
| 5. хранить при температуре не ниже 8 С | д) от 2 до 30 С |

«Растворимость»

1. Для обозначения растворимости веществ в Государственной Фармакопее XI- изд. приняты условные термины:

1. очень мало растворим
 2. хорошо растворим
 3. растворим
 4. нерастворим
 5. практически нерастворим
 6. плохо растворим
 7. легко растворим
 8. умеренно растворим
 9. мало растворим
 10. очень мало растворим
- а) правильный ответ- 1,2,3,5,8,9,10
б) правильный ответ- 1,3,5,7,8,9,10
в) правильный ответ- 1,3,4,6,9,10
г) правильный ответ- 1,2,3,4,5
д) правильный ответ – 1,3,4,7,8,10

2. Согласно Гф-XI определение растворимости лекарственных веществ проводят по методике:

- А) навеску препарата вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 30 мин при $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$
Б) навеску препарата вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин при $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$
В) навеску препарата вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 1-2 мин при 20°C
Г) навеску препарата вносят в отмеренное количество растворителя, нагревают на водяной бане до 30°C , охлаждают до 20°C и встряхивают в течение 1-2 мин
Д) нет правильного ответа

3. При определении растворимости "медленно растворимых" лекарственных веществ согласно ГФ допускается:

- А) нагревание на кипящей водяной бане, охлаждение до 20°C и встряхивание в течение 1-2 мин
- Б) нагревание на водяной бане до 30°C , охлаждение до 20°C и встряхивание в течение 10 мин
- В) нагревание на водяной бане 30°C , охлаждение до $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ и встряхивание в течение 1-2 мин
- Г) нагревание до 30°C и встряхивание в течение 10 мин
- Д) нет правильного ответа

4. В Фармакопее под растворимостью подразумевают:

- А) максимальное количество вещества, способное раствориться в 100 г растворителя при данной температуре
- Б) минимальный объем растворителя, в котором может раствориться 1 г вещества
- В) свойство вещества растворяться в воде
- Г) свойство вещества растворяться в разных растворителях
- Д) нет правильного ответа

5. Для определения растворимости лекарственных веществ используется вода определенного качества:

- А) свежeproкипяченная
- Б) охлажденная
- В) водопроводная
- Г) очищенная
- Д) стерильная

6. Для определения растворимости натрия бензоата, укажите массу лекарственного вещества:

- А) 10 г
- Б) 1 г
- В) 0,1 г
- Г) 0,01 г
- Д) 0,001 г

7. Укажите массу натрия хлорида, если известно, что она растворяется в 3 частях воды:

- А) 10г
- Б) 3г
- В) 1г
- Г) 0,1г
- Д) 0,3г

8. Укажите условный термин растворимости, если 1,0 лекарственного вещества растворился в 5 мл воды:

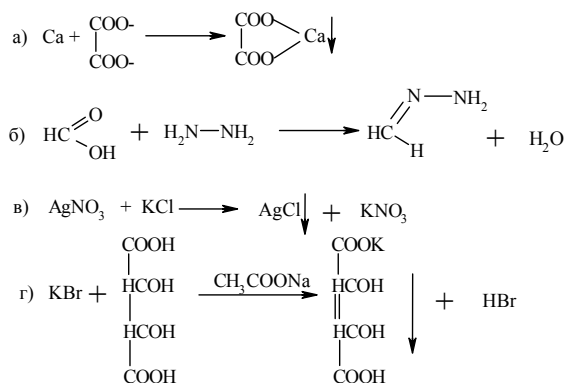
- А) очень мало растворим
- Б) легко растворим
- В) растворим
- Г) очень мало растворим
- Д) умеренно растворим

9. Под термином "растворимость" лекарственного вещества в фармакопее подразумевается определенное понятие:

- А) физическая константа
- Б) физическое свойство
- В) химическое свойство
- Г) гигроскопичность
- Д) влажность

"Определение прозрачности, степени мутности и окраски жидкостей"

1. Укажите реакцию, которая обуславливает появление тонкой взвеси в исходном растворе при определении мутности:



2. Для приготовления эталонного раствора I необходимо смешать:

- А) 5 мл основного раствора и 95 мл воды
- Б) в 30 мл воды растворить 3,0 г гексаметиленetetрамина
- В) смешать 50 мл основного раствора I и 50 мл раствора кислоты серной (0,1 моль/л)
- Г) прибавить к 25 мл раствора гидрозина сульфата 25 мл гексаметилентетрамина

3. Составьте пары: химическая формула исходного реактива – исходный раствор для определения окраски

- | | |
|--|--------------|
| 1. $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ | а) раствор А |
| 2. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ | б) раствор Б |
| 3. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ | в) раствор В |
| 4. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ | г) раствор Г |

4. Согласно ГФ-XI бесцветными считаются жидкости, если они:

- 1. по цвету не отличаются от воды
 - 2. по цвету не отличаются от соответствующего растворителя
 - 3. не содержат нерастворимых частиц
 - 4. выдерживают сравнение с эталонными растворами
- а) правильный ответ- 1,2
б) правильный ответ- 1,3,4
в) правильный ответ- 1,2,3,4
г) правильный ответ- 1,2,3

5. Укажите реакции, протекающие в исходном растворе, используемого для определения прозрачности и степени мутности:

- 1. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{SO}_4$
- 2. $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 + 10 \text{H}_2\text{O} \longrightarrow 6 \text{HC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ // \\ \text{H} \end{smallmatrix} + 4 \text{NH}_4\text{OH}$
- 3. $2 \text{NH}_4\text{OH} + \text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$
- 4. $\text{HC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ // \\ \text{H} \end{smallmatrix} + \text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$
- 5. $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 + 2\text{NaOH} \longrightarrow 2\text{NH}_3 + 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{Na}_2\text{SO}_4$

- а) правильный ответ- 1,2
б) правильный ответ- 1,4,5
в) правильный ответ- 1,2,3,4

6.Какие эталоны оттенков приведены в ГФ-Х1:

1. коричневые
2. фиолетовые
3. розовые
4. зеленые
5. желтые
6. синие
7. голубые

а) правильный ответ- 1,3,4,5

б) правильный ответ- 2,5,7

в) правильный ответ- 1,6,7

7.Образование тонкой взвеси в исходном растворе для определения степени мутности жидкости связано с образованием:

А) гидразона

Б) гексаметиленetetрамина

В) гидразина сульфата

Г) сульфата натрия

8.Прозрачность раствора определяют:

1. путем сравнения с водой
2. путем сравнения с эталонным раствором I
3. путем сравнения с эталонным раствором А
4. путем сравнения с растворителем

а) правильный ответ- 1,2,3,4

б) правильный ответ- 1,4

в) правильный ответ- 1,2,3

г) правильный ответ – 2,3,4

9.Основные растворы для определения окраски жидкостей готовят:

А) смешением исходных растворов А,Б,В и Г с 0,1 моль/л раствором кислоты серной в различных соотношениях

Б) смешением исходных растворов с водой

В) растворяя точные навески хлорида кобальта и бихромата калия с 0,1 моль/л кислотой серной

Г) смешением исходных растворов А,Б,В,Г в различных соотношениях

10.Составьте пары: название раствора – количество растворов, необходимых для определения окраски жидкостей по ГФ-Х1:

- | | |
|--------------------------|----------------------------|
| 1. исходные растворы | а) растворы А, Б, В, Г |
| 2. основные растворы | б) растворы 1,2,3,4,5,6,7 |
| 3. эталоны для сравнения | в) растворы I, II, III, IV |

11.Прозрачный раствор сравнивают с :

- А) основным раствором I
- Б) водой
- В) ни с чем не сравнивают
- Г) с эталоном № 7

12.Составьте пары: название раствора для определения окраски жидкостей – используемый растворитель для приготовления раствора:

- | | |
|--------------------------|---------------------------------|
| 1. исходные растворы | а) вода |
| 2. основные растворы | б) раствор 0,1 моль/л H_2SO_4 |
| 3. эталоны для сравнения | в) раствор 0,1 моль/л NaOH |

13.При определении степени мутности окрашенных жидкостей необходимо:

- 1. часть испытуемой жидкости фильтровать через бумажный фильтр
 - 2. поместить рядом пробирки с фильтрованной и нефилтрованной жидкостями
 - 3. поместить позади пробирки с нефилтрованной жидкостью пробирки с растворителем
 - 4. поместить позади пробирки с фильтровальной жидкостью пробирки с соответствующими эталонами
- а) правильный ответ- 1,2,3
 - б) правильный ответ- 1,4
 - в) правильный ответ- 1,2,3,4

14.Составьте пары: растворы для определения степени мутности – срок годности раствора:

- | | |
|-----------------------|-------------------------------------|
| 1. исходный раствор | а) 2 месяца |
| 2. основной раствор | б) 24 часа |
| 3. эталонные растворы | в) должны быть свежеприготовленными |

15.Составьте пары: растворы для определения окраски жидкостей – срок годности растворов:

- | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| 1. исходные растворы | а) 1 год |
| 2. основные растворы | б) 4 дня |
| 3. эталонные растворы № 1, 2, 3, 4 | в) 1 год |
| 4. эталонные растворы № 5, 6, 7 | г) применяют свежеприготовленными |

16.Согласно ФС 0,1% водные растворы прозерина должны быть бесцветными. Это доказывают, используя:

1. пробирки бесцветного стекла одинакового диаметра
 2. 10 мл воды
 3. 10 мл эталонного раствора № 1
 4. 10 мл раствора гексаметилентетрамина
 5. компаратор
- а) правильный ответ- 1,3,5
б) правильный ответ- 1,2
в) правильный ответ- 1,2,5
г) правильный ответ – 1,4

17.Согласно ГФ-Х1 определение степени мутности жидкостей проводят:

1. на черном фоне при вертикальном расположении пробирок
 2. путем сравнения с водой
 3. на матово-белом фоне путем сравнения с эталонами 1-7
 4. на матово- белом фоне путем сравнения с эталоном № 1
- а) правильный ответ- 1,2
б) правильный ответ- 1,4
в) правильный ответ- 3,4,5
г) правильный ответ – 1,2,3,4

18.Для определения окраски жидкостей ГФ-Х1 приводит эталонные растворы в количестве:

- А) семи эталонных растворов
Б) двух эталонных растворов
В) четырех эталонных растворов
Г) пяти эталонных растворов

19.Для определения степени мутности жидкостей ГФ-Х1 приводит:

- А) четыре эталонных раствора
- Б) семь эталонных раствора
- В) один эталонный раствор
- Г) пять эталонных раствора

20.Для приготовления исходного раствора при определении степени мутности жидкостей по ГФ-Х1 используют:

- 1. навеску белой глины
 - 2. навеску гидразина сульфата
 - 3. навеску гексаметиленetetрамина
 - 4. навеску магния оксида
- а) правильный ответ- 1,4
 - б) правильный ответ- 2,3
 - в) правильный ответ- 1

**Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ
от 15 октября 2007 г. N 641
«Об утверждении фармакопейных статей»**

По заключению Минюста РФ от 8 ноября 2007 г. N 01/11434-АБ настоящий приказ не нуждается в государственной регистрации.

В соответствии с Федеральным законом от 22 июня 1998 г. N 86-ФЗ «О лекарственных средствах» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1998, N 26, ст. 3006; 2000, N 2, ст. 126; 2002, N 1, ст. 2; 2003, N 2, ст. 167, N 27, ст. 2700; 2004, N 35, ст. 3607; 2006, N 43, ст. 4412, N 52, ст. 5497) и пунктом 5.2.34 Положения о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 30 апреля 2004 г. N 321 «Об утверждении Положения о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Собрание законодательства Российской Федерации, 2004, N 28, ст. 2898; 2005, N 2, ст. 162; 2006, N 19, ст. 2080) приказываю:

Утвердить:

- общие фармакопейные статьи согласно приложению N 1;
- фармакопейные статьи согласно приложению N 2.

Министр Т. Голикова

**Приложение N 1
к приказу Министерства здравоохранения
и социального развития РФ
от 15 октября 2007 г. N 641**

Общие фармакопейные статьи

N п/п	Наименование общих фармакопейных статей	Номера общих фармакопейных статей
1	2	3
1.	Правила пользования фармакопейными статьями	ОФС 42-0031-07
2.	Единицы международной системы (СИ), используемые в фармакопее, и их соответствие другим единицам	ОФС 42-0032-07
3.	Оборудование	ОФС 42-0033-07
4.	Температура плавления	ОФС 42-0034-07
5.	Температура затвердевания	ОФС 42-0035-07
6.	Температурные пределы перегонки и точка кипения	ОФС 42-0036-07
7.	Плотность	ОФС 42-0037-07
8.	Вязкость	ОФС 42-0038-07
9.	Определение спирта этилового в жидких фармацевтических препаратах	ОФС 42-0039-07
10.	Рефрактометрия	ОФС 42-0040-07
11.	Поляриметрия	ОФС 42-0041-07
12.	Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях	ОФС 42-0042-07
13.	Спектрометрия в инфракрасной области	ОФС 42-0043-07
14.	Атомно-эмиссионная и атомно-абсорбционная спектрометрия	ОФС 42-0044-07
15.	Флуориметрия	ОФС 42-0045-07
16.	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса	ОФС 42-0046-07
17.	Осмолярность	ОФС 42-0047-07
18.	Ионометрия	ОФС 42-0048-07
19.	Растворимость	ОФС 42-0049-07
20.	Степень окраски жидкостей	ОФС 42-0050-07
21.	Прозрачность и степень мутности жидкостей	ОФС 42-0051-07
22.	Определение азота в органических соединениях методом Кьельдаля	ОФС 42-0052-07
23.	Определение белка	ОФС 42-0053-07

24. Нитритометрия	ОФС 42-0054-07
25. Общая зола	ОФС 42-0055-07
26. Сульфатная зола	ОФС 42-0056-07
27. Остаточные органические растворители	ОФС 42-0057-07
28. Железо	ОФС 42-0058-07
29. Тяжелые металлы	ОФС 42-0059-07
30. Аномальная токсичность	ОФС 42-0060-07
31. Пирогенность	ОФС 42-0061-07
32. Бактериальные эндотоксины	ОФС 42-0062-07
33. Испытание на гистамин	ОФС 42-0063-07
34. Испытание на депрессорные вещества	ОФС 42-0064-07
Биологические методы оценки активности лекарст-	
35. венного растительного сырья и лекарственных препа- ратов, содержащих сердечные гликозиды	ОФС 42-0065-07
36. Стерильность	ОФС 42-0066-07
37. Микробиологическая чистота	ОФС 42-0067-07
38. Определение антимикробной активности антибиоти- ков методом диффузии в агар	ОФС 42-0068-07
39. Определение эффективности антимикробных консер- вантов лекарственных средств	ОФС 42-0069-07
40. Реактивы. Индикаторы	ОФС 42-0070-07
41. Титрованные растворы	ОФС 42-0071-07
42. Буферные растворы	ОФС 42-0072-07
43. Радиофармацевтические препараты	ОФС 42-0073-07
44. Фармацевтические субстанции	ОФС 42-0074-07
45. Сроки годности лекарственных средств	ОФС 42-0075-07

Приложение N 2
к приказу Министерства здравоохранения
и социального развития РФ
от 15 октября 2007 г. N 641

Фармакопейные статьи

N п/п	Наименование фармакопейных ста- тей	Номера фармакопейных ста- тей
1	2	3
1.	Азитромицин	ФС 42-0213-07
2.	Амлодипина бесилат	ФС 42-0214-07
3.	Анальгин	ФС 42-0215-07
4.	Арбидол	ФС 42-0216-07
5.	Артикаина гидрохлорид	ФС 42-0217-07
6.	Аскорбиновая кислота	ФС 42-0218-07
7.	Атенолол	ФС 42-0219-07
8.	Ацетилсалициловая кислота	ФС 42-0220-07
9.	Ацикловир	ФС 42-0221-07
10.	Бария сульфат	ФС 42-0222-07
11.	Бромгексина гидрохлорид	ФС 42-0223-07
12.	Верапамила гидрохлорид	ФС 42-0224-07
13.	Галоперидол	ФС 42-0225-07
14.	Гвайфенезин	ФС 42-0226-07
15.	Гидрокортизона ацетат	ФС 42-0227-07
16.	Гликлазид	ФС 42-0228-07
17.	Глутаминовая кислота	ФС 42-0229-07
18.	Диазепам	ФС 42-0230-07
19.	Диазолин	ФС 42-0231-07
20.	Димедрол	ФС 42-0232-07
21.	Доксазозина мезилат	ФС 42-0233-07
22.	Дроперидол	ФС 42-0234-07
23.	Дротаверина гидрохлорид	ФС 42-0235-07
24.	Изониазид	ФС 42-0236-07
25.	Итраконазол	ФС 42-0237-07

26.	Кальция глюконат	ФС 42-0238-07
27.	Каптоприл	ФС 42-0239-07
28.	Карбамазепин	ФС 42-0240-07
29.	Кетамина гидрохлорид	ФС 42-0241-07
30.	Кетеролак трометамин	ФС 42-0242-07
31.	Клемастина фумарат	ФС 42-0243-07
32.	Клотримазол	ФС 42-0244-07
33.	Клофелина гидрохлорид	ФС 42-0245-07
34.	Кодеин	ФС 42-0246-07
35.	Кодеина фосфат	ФС 42-0247-07
36.	Кофеин	ФС 42-0248-07
37.	Кофеин безводный	ФС 42-0249-07
38.	Левомецетин	ФС42-0250-07
39.	Лидокаина гидрохлорид	ФС 42-0251-07
40.	Лизиноприл	ФС 42-0252-07
41.	Магния сульфат	ФС 42-0253-07
42.	Мелоксикам	ФС 42-0254-07
43.	Мельдоний	ФС 42-0255-07
44.	Метилурацил	ФС 42-0256-07
45.	Метронидазол	ФС 42-0257-07
46.	Метформина гидрохлорид	ФС 42-0258-07
47.	Напроксен	ФС 42-0259-07
48.	Натрия диклофенак	ФС 42-0260-07
49.	Натрия кромогликат	ФС 42-0261-07
50.	Никотинамид	ФС 42-0262-07
51.	Никотиновая кислота	ФС 42-0263-07
52.	Нитразепам	ФС 42-0264-07
53.	Новокаина гидрохлорид	ФС 42-0265-07
54.	Ондансетрона гидрохлорид	ФС 42-0266-07
55.	Папаверина гидрохлорид	ФС 42-0267-07
56.	Парацетамол	ФС 42-0268-07
57.	Пирацетам	ФС 42-0269-07
58.	Пиридоксина гидрохлорид	ФС 42-0270-07

59.	Пироксикам	ФС 42-0271-07
60.	Питофенона гидрохлорид	ФС 42-0272-07
61.	Пропранолола гидрохлорид	ФС 42-0273-07
62.	Ранитидина гидрохлорид	ФС 42-0274-07
63.	Рибоксин	ФС 42-0275-07
64.	Симвастатин	ФС 42-0276-07
65.	Спиронолактон	ФС 42-0277-07
66.	Сульфадиметоксин	ФС 42-0278-07
67.	Теофиллин	ФС 42-0279-07
68.	Тиамин хлорид	ФС 42-0280-07
69.	Тинидазол	ФС 42-0281-07
70.	Тиоридазин	ФС 42-0282-07
71.	Тиоридазина гидрохлорид	ФС 42-0283-07
72.	альфа-Токоферола ацетат	ФС 42-0284-07
73.	Феназепам	ФС 42-0285-07
74.	Фенпивериния бромид	ФС 42-0286-07
75.	Фуразолидон	ФС 42-0287-07
76.	Фуросемид	ФС 42-0288-07
77.	Хлоропирамина гидрохлорид	ФС 42-0289-07

Методики определения растворимости, степени окраски, прозрачности и степени мутности жидкостей по ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕ РФ
XII

Растворимость (ОФС 42-0049-07)

В фармакопейном анализе понятие растворимости приводится в качестве характеристики приблизительной растворимости лекарственного вещества при температуре от 15 до 25 °С. Испытание следует проводить при фиксированном значении температуры, обычно 20 ± 2 °С, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Если растворимость является показателем чистоты субстанции (что должно быть указано в частной фармакопейной статье), то в разделе следует представлять конкретные количественные соотношения субстанции и растворителей.

Рекомендуется использовать растворители разной полярности (обычно три); не рекомендуется использование легкокипящих и легковоспламеняющихся (например, диэтиловый эфир) или очень токсичных (например, бензол, метиленхлорид) растворителей.

В фармакопее растворимость вещества выражают в следующих терминах (в пересчете на 1 г).

Термин	Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества
Очень легко растворим	До 1
Легко растворим	От 1 до 10
Растворим	От 10 до 30
Умеренно растворим	От 30 до 100
Мало растворим	От 100 до 1000
Очень мало растворим	От 1000 до 10000
Практически нерастворим	10000 и выше

Субстанцию считают растворившейся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества. В растворе могут содержаться следовые количества физических примесей, таких как волокна фильтровальной бумаги и других. Для субстанций, образующих при растворении мутные растворы, соответствующее указание должно быть приведено в фармакопейной статье.

Термин «смешивается с...» используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях.

Если указано, что субстанция растворима в жирных маслах, то имеется в виду, что она растворима в любом масле, относящемся к классу жирных масел.

Методика определения растворимости. К навеске растертой в тонкий порошок субстанции прибавляют отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 минут при 20 ± 2 С.

Для медленно растворимых препаратов, требующих для своего растворения более 10 минут, допускается нагревание на водяной бане до 30 С. Наблюдение производят после охлаждения раствора до комнатной температуры и энергичного встряхивания в течении 1-2 минут.

Условия растворения медленно растворимых препаратов указывают в частных фармакопейных статьях.

Для субстанций с неизвестной растворимостью испытание проводят по следующей методике.

К 1,00 г растертой субстанции прибавляют 1,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если субстанция полностью растворилась, она очень легко растворима.

Если субстанция растворилась не полностью, к 100 мг растертой субстанции прибавляют 1,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если субстанция полностью растворилась, она легко растворима.

Если субстанция растворилась не полностью, добавляют 2,0 мл растворителя и продолжают растворение. Если субстанция полностью растворилась, она растворима.

Если субстанция растворилась не полностью, добавляют 7,0 мл растворителя и продолжают растворение. Если субстанция полностью растворилась, она умеренно растворима.

Если субстанция растворилась не полностью, к 10 мг растертой субстанции прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если субстанция полностью растворилась, она мало растворима.

Если субстанция растворилась не полностью, к 10 мг растертой субстанции прибавляют 100 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если субстанция полностью растворилась, она очень мало растворима.

Если субстанция не растворилась, она практически нерастворима в данном растворителе.

Для субстанций с известной растворимостью испытание проводят по описанной выше методике, но только для крайних значений, относящихся к указанному термину. Например, если субстанция растворима, то 100 мг растертой

субстанции не должны растворяться в 1,0 мл растворителя, но должны раствориться полностью в 3,0 мл растворителя.

Степень окраски жидкостей (ОФС 42-0050-07)

Окраску жидкостей определяют визуально одним из методов, приведенных ниже, путем сравнения с соответствующими эталонами. В статью включены методы контроля качества лекарственных средств по показателям «цветность» и «цветность раствора». Цветность является условно принятой количественной характеристикой для жидкостей, имеющих незначительную окраску.

Цвет - это восприятие или субъективная реакция наблюдателя на объективный раздражитель в виде энергии, излучаемой в видимой части спектра и охватывающей диапазон длин волн от 400 до 700 нм. Окраска двух растворов совпадает (при определенном источнике света), если их спектры поглощения и отражения идентичны и наблюдатель не замечает разницы между ними.

Ахроматизм или отсутствие окраски означает отсутствие у испытуемого раствора абсорбции в видимой области спектра.

Для визуальной оценки окраски жидкостей в зависимости от интенсивности в области коричневых, желтых и красных цветов используют один из двух методов, описанных в статье. Бесцветными считаются жидкости, если их окраска не отличается от воды (в случае растворов - от соответствующего растворителя) или выдерживают сравнение с эталоном В9, т.е. должны быть окрашены не более интенсивно, чем эталон В9.

Метод 1

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром около 12 мм, используя равные объемы - 2,0 мл испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску в дневном отраженном свете, горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на матово-белом фоне (эталон 1-3).

Метод 2

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром от 15 до 25 мм, используя равные слои высотой 40 мм испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску в дневном отраженном свете сверху вдоль вертикальной оси пробирок на матово-белом фоне (эталон 4-9).

Приготовление исходных растворов

Желтый раствор. 46 г (точная навеска) железа(III) хлорида ($\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$; М.м. 270,30) растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, в мерной колбе вместимостью 1000 мл, перемешивают и доводят объем раствора в колбе этой же смесью до метки. Определяют количественное содержание железа хлорида в 1 мл раствора. Объем раствора железа хлорида разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание железа хлорида в 1 мл составляло 45,0 мг.

Раствор хранят в защищенном от света месте.

Количественное определение: 10,0 мл раствора железа хлорида помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 15 мл воды, 5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 4 г калия йодида, перемешивают, закрывают пробкой и оставляют на 15 мин в темном месте, затем прибавляют 100 мл воды. Титруют выделившийся йод раствором 0,1 М натрия тиосульфата, прибавляя 0,5 мл раствора крахмала в конце титрования в качестве индикатора.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 27,03 мг железа(III) хлорида ($\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$).

Красный раствор. 60 г (точная навеска) растертого кобальта(II) хлорида ($\text{CoCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$; М.м. 237,93) растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, в мерной колбе вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора в колбе этой же смесью до метки. Определяют количественное содержание кобальта хлорида в 1 мл раствора. Объем раствора кобальта хлорида разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание кобальта хлорида в 1 мл раствора составляло 59,5 мг.

Количественное определение. 5,0 мл раствора кобальта хлорида помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 5 мл 3 % раствора перекиси водорода и 30 мл 10 % раствора натрия гидроксида. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, затем охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 60 мл 1 М раствора серной кислоты и 2 г калия йодида. Закрывают колбу и растворяют осадок, осторожно помешивая. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до бледно - розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора крахмала в конце титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 23,79 мг кобальта (II) хлорида ($\text{CoCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$).

Голубой раствор. 63 г (точная навеска) меди(II) сульфата ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$; М.м. 249,68) растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, в мерной колбе вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора в колбе этой же смесью до метки. Определяют количественное содержание меди сульфата в 1 мл раствора. Объем раствора меди сульфата разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание меди сульфата в 1 мл раствора составляло 62,4 мг.

Количественное определение. 10,0 мл раствора меди сульфата помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды, 12 мл 2 М раствора уксусной кислоты и 3 г калия йодида. Смесь перемешивают и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до бледно-коричневого окрашивания, используя 0,5 мл раствора крахмала в качестве индикатора в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 24,97 мг меди(II) сульфата ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$).

Приготовленные исходные и стандартные растворы помещают в сухие склянки с притертыми пробками и хранят при температуре $(20 \pm 3)^\circ\text{C}$ в защищенном от попадания прямых солнечных лучей месте.

Срок годности исходных и стандартных растворов - 1 год.

При хранении исходных и стандартных растворов следует перед употреблением убедиться в отсутствии в них мути, осадка и хлопьев. При наличии таковых растворы заменяют свежеприготовленными.

Приготовление стандартных растворов

Стандартные растворы, получаемые смешением исходных растворов железа хлорида, кобальта хлорида и меди сульфата с 1 % раствором хлористоводородной кислоты, представлены в табл. 16.1.

Таблица 16.1

Стандартные растворы

Стандартные растворы	Объем в миллилитрах			
	Желтый исходный раствор	Красный исходный раствор	Голубой исходный раствор	1% раствор HCl
В (коричневый)	30	30	24	16
ВУ (коричневато-желтый)	24	10	4	62
У (желтый)	24	6	0	70
ГУ (зеленовато-желтый)	96	2	2	0
Р (красный)	10	20	0	70

Приготовление эталонов

Эталонные готовят из пяти стандартных растворов путем разбавления их 1 % раствором хлористоводородной кислоты.

Отмеривание исходных и стандартных растворов для приготовления шкал производят при помощи калиброванной пипетки или бюретки с точностью до 0,02 мл.

Эталонные для определения степени окраски жидкостей по методу I хранят в ампулах из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с наружным диаметром 12 мм, в защищенном от света месте в течение 1 года.

Эталонные, используемые для определения степени окраски жидкостей по методу II, готовят из соответствующих стандартных растворов непосредственно перед использованием.

Количества компонентов для приготовления эталонов цветности приведены в табл. 16.2-16.6.

Таблица 16.2

Эталонные коричневых оттенков (шкала В)

Объем в миллилитрах		
Эталонные шкалы В	Стандартный раствор В	1% раствор НСІ
В1	75,0	25,0
В2	50,0	50,0
В3	37,5	62,5
В4	25,0	75,0
В5	12,5	87,5
В6	5,0	95,0
В7	2,5	97,5
В8	1,5	98,5
В9	1,0	99,0

Таблица 16.3

Эталонные коричневатых-желтых оттенков (шкала ВУ)

Объем в миллилитрах		
Эталонные шкалы ВУ	Стандартный раствор ВУ	1% раствор НСІ
ВУ1	100,0	0,0
ВУ2	75,0	25,0
ВУ3	50,0	50,0
ВУ4	25,0	75,0

BY5	12,5	87,5
BY6	5,0	95,0
BY7	2,5	97,5

Таблица 16.4

Эталонные желтые оттенки (шкала Y)

Объем в миллилитрах		
Эталонные шкалы Y	Стандартный раствор Y	1% раствор HCl
Y1	100.0	0.0
Y2	75.0	25.0
Y3	50.0	50.0
Y4	25.0	75.0
Y5	12.5	87.5
Y6	5.0	95.0
Y7	2.5	97.5

Таблица 16.5

Эталонные зеленовато-желтые оттенки (шкала GY)

Объем в миллилитрах		
Эталонные шкалы GY	Стандартный раствор GY	1% раствор HCl
GY1	25.0	75.0
GY2	15.0	85.0
GY3	8.5	91.5
GY4	5.0	95.0
GY5	3.0	97.0
GY6	1.5	98.5
GY7	0.75	99.25

Таблица 16.6

Эталонные красные оттенки (шкала R)

Объем в миллилитрах		
Эталонные шкалы R	Стандартный раствор R	1% раствор HCl
R1	100.0	0.0
R2	75.0	25.0

R3	50.0	50.0
R4	37.5	62.5
R5	25.0	75.0
R6	12.5	87.5
R7	5.0	95.0

Сравнение степени окраски жидкости с эталонами (B, BY, Y, GY, R)1-3 обычно проводят по методу I; в случае использования эталонов B4-9 (B, BY, Y, GY, R)4-7 применяют метод II

Степень окраски испытуемого раствора не должна превышать степень окраски соответствующего эталона. Цвет испытуемого образца должен быть максимально приближен к цвету соответствующего эталона.

При сравнении окраски испытуемого раствора с эталонами указывают, кроме номера эталона, букву шкалы. Например, окраска раствора не должна превышать эталон B7.

При необходимости могут быть использованы другие эталоны, приготовленные путем смешения стандартных растворов разных цветовых шкал с точным указанием их объемов для достижения нужной окраски, приближенной к окраске испытуемого раствора, если это предусмотрено частной статьей.

Для оценки окраски жидкостей возможно использование спектрофотометрического метода, при этом должны быть указаны: длина волны, при которой наблюдается максимум поглощения в видимой области спектра, толщина кюветы и значение оптической плотности с допустимыми отклонениями, если это предусмотрено частной фармакопейной статьей.

Прозрачность и степень мутности жидкостей (ОФС 42-0051-07)

Прозрачность и степень мутности жидкостей определяют путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем или эталонами визуально или инструментальным методом.

Испытание проводят в пробирках с притертой пробкой из прозрачного бесцветного стекла с внутренним диаметром около 15 мм. Для сравнения берут равные объемы эталона и испытуемой жидкости (5 или 10 мл). Испытание проводят при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт, расположенной над образцом, просматривая растворы перпендикулярно вертикальной оси пробирок на черном фоне через 5 мин после приготовления эталона.

Испытуемую жидкость считают прозрачной, если она по прозрачности не отличается от воды или растворителя, используемого при приготовлении испытуемой жидкости, или выдерживает сравнение с эталоном I, т.е. ее опалес-

ценция (мутность) не превышает опалесценцию (мутность) эталона I при просмотре в описанных выше условиях.

Эталонами служат взвеси из гидразина сульфата и гексаметилентетрамина.

Приготовление раствора гидразина сульфата. 0,5 г гидразина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл воды, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор выдерживают в течение 4-6 ч.

Приготовление раствора гексаметилентетрамина. 3,00 г гексаметилентетрамина растворяют в 30,0 мл воды.

Приготовление исходного эталона. К 25,0 мл раствора гидразина сульфата прибавляют 25,0 мл раствора гексаметилентетрамина, перемешивают и оставляют на 24 ч.

Исходный эталон стабилен в течение 2 мес. при хранении в стеклянной посуде, не имеющей дефектов поверхности (взвесь не должна прилипать к стеклу), с притертой пробкой.

Приготовление основного эталона. 15,0 мл исходного эталона помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем жидкости водой до метки и перемешивают.

Срок годности основного эталона - 24 ч.

Приготовление эталонов сравнения. Отмеренное количество основного эталона, указанное в приведенной ниже таблице, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем жидкости водой до метки и перемешивают.

Таблица 17.1

Состав эталонов сравнения

	Эталонны сравнения			
	I	II	III	IV
Основная эталон, мл	5,0 мл	10,0 мл	30,0мл	50,0мл
Вода, мл	95,0 мл	90,0 мл	70,0 мл	50,0мл

Примечание. Перед применением исходный, основной и эталоны сравнения перемешивают и встряхивают в течение 3 минут.

Эталонны сравнения I, II, III, IV должны быть свежеприготовленными.

Для оценки прозрачности и степени мутности жидкостей допускается использование специальных приборов типа турбидиметров или эквивалентных, если это предусмотрено частной фармакопейной статьей

Методики определения прозрачности, степени мутности и окраски жидкостей по ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕ УКРАИНЫ

Определение прозрачности и степени мутности жидкостей

Для определения прозрачности и степени мутности жидкостей используют одинаковые пробирки из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с плоским дном, имеющие внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм. 40-мм слой испытуемой жидкости сравнивают с 40-мм слоем свежеприготовленного эталона, приготовленного, как описано ниже. Сравнение жидкостей проводят в рассеянном дневном свете через 5 мин после приготовления эталона, просматривая образцы вдоль вертикальной оси пробирок на черном фоне. Рассеяние света должно быть таким, чтобы эталон I легко отличался отводы, а эталон II легко отличался от эталона I.

Испытуемую жидкость считают *прозрачной*, если она выдерживает сравнение с *водой Р* или растворителем, используемым при приготовлении испытуемой жидкости при просмотре в описанных выше условиях, или ее мутность не превышает мутность эталона I.

Реактивы

Раствор гидразина сульфата. 1,0 г *гидразина сульфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора *водой Р* до 100,0 мл. Раствор выдерживают в течение 4 - 6 ч.

Раствор гексаметилентетрамина. 2,5 г *гексаметилентетрамина Р* растворяют в 25,0 мл *воды Р* в мерной колбе вместимостью 100 мл со стеклянной притертой пробкой.

Исходная суспензия. 25,0 мл раствора гидразина сульфата прибавляют к приготовленному раствору гексаметилентетрамина, перемешивают и оставляют на 24 ч. Суспензия стабильна в течение 2 месяцев при хранении в стеклянной посуде, не имеющей дефектов поверхности. Суспензия не должна прилипать к стеклу, и ее необходимо тщательно взбалтывать перед использованием.

Основная суспензия. 15,0 мл исходной суспензии помещают в колбу вместимостью 1000,0 мл и доводят *водой Р* до метки. Срок годности основной суспензии 24 ч.

Эталоны. Приготовление эталонов проводят в соответствии с Табл. 2.2.1-1. Основную суспензию и *воду Р* перемешивают и встряхивают непосредственно перед использованием.

Таблица 2.2.1-1

	Эталон			
	I	II	III	IV
Основная суспензия	5,0 мл	10,0 мл	30,0мл	50,0мл
Вода Р	95,0 мл	90,0 мл	70,0 мл	50,0мл

Определение степени окраски жидкостей

Определение степени окраски жидкостей в ряду коричневый – желтый — красный проводят визуально путем сравнения с соответствующими эталонами одним из двух описанных ниже методов, что указывают в частной статье.

Раствор считают **бесцветным**, если он выдерживает сравнение с *водой Р* или растворителем, или окрашен не более интенсивно, чем эталон В9.

Метод I

2,0 мл испытуемой жидкости сравнивают с 2.0 мл *воды Р* или растворителя, или эталона (см. Таблицы эталонов), указанного в частной статье, используя одинаковые пробирки из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с наружным диаметром 12 мм. Сравнение окраски проводят в рассеянном дневном свете, просматривая образцы горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на белом фоне.

Метод II

40-мм слой испытуемой жидкости сравнивают с 40-мм слоем *воды Р* или растворителя, или эталона (см. Таблицы эталонов), указанного в частной статье, используя одинаковые пробирки из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с плоским дном, **ни**наестьимеющие внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм. Сравнение окраски проводят в рассеянном дневном свете, просматривая образцы вдоль вертикальной оси пробирок на белом фоне.

Реактивы

Исходные растворы

Желтый раствор. 46 г железа(III) хлорида *Р* помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл смеси: кислота хлористоводородная *Р* —вода *Р* (25:975), доводят объем раствора этой же смесью до метки и перемешивают. Определяют концентрацию полученного раствора и разбавляют раствор этой же смесью таким образом, чтобы содержание $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ в 1 мл составляло 45,0 мг.

Раствор хранят в защищенном от света месте.

Определение концентрации. 10,0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 15 мл *воды Р*, 5 мл кислоты хлористоводородной *Р* и 4 г калия йодида *Р*,

колбу закрывают и оставляют на 15 мин в темном месте. Прибавляют 100 мл воды *P* и выделившийся йод титруют 0,1М раствором натрия тиосульфата, прибавляя в конце титрования в качестве индикатора 0,5 мл раствора крахмала *P*.

1 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата соответствует 27,03 мг $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Красный раствор. 60 г кобальта хлорида *P* помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл смеси: кислота хлористоводородная *P* — вода *P* (25:975), доводят объем раствора этой же смесью до метки и перемешивают. Определяют концентрацию полученного раствора и разбавляют раствор этой же смесью таким образом, чтобы содержание $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл составляло 59,5 мг.

Определение концентрации. 5,0мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 5 мл раствора пероксида водорода разведенного *P* и 10 мл раствора 300г/л натрия гидроксида *P*, осторожно кипятят 10 мин, охлаждают и прибавляют 60 мл кислоты серной разведенной *P* и 2 г калия йодида *P*. Колбу закрывают и осторожно встряхивают до полного растворения осадка. Выделившийся йод титруют 0,1М раствором натрия тиосульфата, прибавляют в конце титрования в качестве индикатора 0,5 мл раствора крахмала *P* и титруют до бледно-розового окрашивания.

1 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата соответствует 23,79 мг $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Голубой раствор. 63 г меди сульфата *P* помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл смеси: кислота хлористоводородная *P* - вода *P* (25:975), доводят объем раствора этой же смесью до метки и перемешивают. Определяют концентрацию полученного раствора и разбавляют раствор этой же смесью таким образом, чтобы содержание $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл составляло 62,4 мг.

Определение концентрации. 10,0мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 50 мл воды *P*, 12мл кислоты уксусной разведенной *P* и 3 г калия йодида *P*. Выделившийся йод титруют 0,1М раствором натрия тиосульфата, прибавляют в конце титрования в качестве индикатора 0,5 мл раствора крахмала *P* и титруют до бледно-коричневого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 24,97 мг $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Основные растворы

Пять основных растворов готовят с использованием трех исходных растворов, как указано в Табл. 2.2.2.-1.

Таблица 2.2.2.-1

Основные растворы

Основной раствор	Объем в миллилитрах			
	Желтый раствор	Красный раствор	Голубой раствор	Раствор HCl (10 г/л HCl)
В (коричневый)	3,0	3,0	2,4	1,6
ВУ(коричневато-желтый)	2,4	1,0	0,4	6,2
У(желтый)	2,4	0,6	0,0	7,0
ГУ(зеленовато-желтый)	9,6	0,2	0,2	0,0
Р(красный)	1,0	2,0	0,0	7,0

Эталонные для методов I и II

Эталонные готовят из пяти основных растворов.

Таблица 2.2.2.-2

Эталонные шкалы В

Объем в миллилитрах		
Эталон	Основной раствор В	Раствор HCl (10 г/л HCl)
В1	75,0	25,0
В2	50,0	50,0
В3	37,5	62,5
В4	25,0	75,0
В5	12,5	87,5
В6	5,0	95,0
В7	2,5	97,5
В8	1,5	98,5
В9	1,0	99,0

Таблица 2.2.2.-3

Эталонные шкалы ВУ

Объем в миллилитрах		
Эталон	Основной раствор ВУ	Раствор HCl (10 г/л HCl)
ВУ1	100,0	0,0
ВУ2	75,0	25,0
ВУ3	50,0	50,0
ВУ4	25,0	75,0
ВУ5	12,5	87,5

BY6	5,0	95,0
BY7	2,5	97,5

Таблица 2.2.2.-4

Эталонные шкалы Y

Объем в миллилитрах		
Эталон	Основной раствор Y	Раствор HCl (10 г/л HCl)
Y1	100.0	0.0
Y2	75.0	25.0
Y3	50.0	50.0
Y4	25.0	75.0
Y5	12.5	87.5
Y6	5.0	95.0
Y7	2.5	97.5

Таблица 2.2.2.-5

Эталонные шкалы GY

Объем в миллилитрах		
Эталон	Основной раствор GY	Раствор HCl (10 г/л HCl)
GY1	25.0	75.0
GY2	15.0	85.0
GY3	8.5	91.5
GY4	5.0	95.0
GY5	3.0	97.0
GY6	1.5	98.5
GY7	0.75	99.25

Таблица 2.2.2.-6

Эталонные шкалы R

Объем в миллилитрах		
Эталон	Основной раствор R	Раствор HCl (10 г/л HCl)
R1	100.0	0.0
R2	75.0	25.0
R3	50.0	50.0
R4	37.5	62.5
R5	25.0	75.0
R6	12.5	87.5
R7	5.0	95.0

Хранение

Эталоны для определения степени окраски жидкостей по методу I хранят в запаянных пробирках из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с наружным диаметром 12 мм, в защищенном от света месте.

Эталоны, используемые для определения степени окраски жидкостей по методу II, готовят из соответствующих основных растворов непосредственно перед использованием.

Сравнение степени окраски жидкости с эталонами (B, BY, Y, GY, R)1-3 обычно проводят по методу I; в случае использования эталонов (B, BY, Y, GY, R)4-9 применяют метод II.

Степень окраски испытуемого образца не должна превышать степень окраски соответствующего эталона. Цвет испытуемого образца должен быть максимально приближен к цвету соответствующего эталона.

Срок годности исходных и основных растворов 1 год.

Правила и термины, определение прозрачности, степени мутности и окраски жидкостей по БРИТАНСКОЙ ФАРМАКОПЕЕ

Browse: British Pharmacopoeia 2004 CD-ROM
British Pharmacopoeia Volume IV
Appendices
Appendix IV A. Clarity of solution

Appendix IV A. Clarity of solution

(Ph. Eur. method 2.2.1) Into separate matched, flat-bottomed test tubes, 15 to 25 mm in internal diameter and of colourless, transparent, neutral glass, place sufficient of the solution being examined and of the appropriate reference suspension, freshly prepared as specified below, such that the test tubes are filled to a depth of 40 mm. Five minutes after preparation of the reference suspension, compare the contents of the test tubes against a black background by viewing in diffused daylight down the vertical axes of the tubes. The diffusion of the light must be such that *reference suspension I* can be readily distinguished from *water* and from *reference suspension II*.

Standard of opalescence

Dissolve 1.0 g of *hydrazine sulphate* in sufficient *water* to produce 100.0 ml and allow to stand for 4 to 6 hours. Add 25.0 ml of this solution to a solution containing 2.5 g of *hexamine* in 25.0 ml of *water*, mix well and allow to stand for 24 hours. This suspension is stable for 2 months provided that it is stored in a glass container free from surface defects. The suspension must not adhere to the glass and must be well mixed before use.

To prepare the *standard of opalescence*, dilute 15.0 ml of the suspension to 1000.0 ml with *water*. This suspension must be used within 24 hours of preparation.

Reference suspensions

Reference suspensions I to IV are prepared as indicated in the table. Each suspension is to be mixed and shaken before use.

	I	II	III	IV
<i>standard of opalescence</i> (ml)	5.0	10.0	30.0	50.0
<i>water</i> (ml)	95.0	90.0	70.0	50.0

Expression of clarity and degree of opalescence

A liquid is considered *clear* if its clarity is the same as that of *water* or of the solvent used when examined under the conditions described above or if its opalescence is not more pronounced than that of *reference suspension I*.

Requirements for degree of opalescence are expressed in terms of *reference suspensions I, II, III and IV*.

Appendix IV B. Colour of solution

(*Ph. Eur. method 2.2.2*) The examination of the colour of solution in the range brown–yellow–red is carried out by one of the two following methods, as prescribed in the monograph. A solution is considered *colourless* if it has the appearance of *water* or the solvent or is not more intensely coloured than *reference solution B₉*.

Method I

Using identical tubes of colourless, transparent, neutral glass 12 mm in external diameter compare 2.0 ml of the liquid being examined with 2.0 ml of *water* or of the solvent or of the reference solution (Tables II A to II E) prescribed in the monograph. Compare the colours in diffused daylight, viewing horizontally against a white background.

Method II

Using identical tubes of colourless, transparent, neutral glass with a flat base and an internal diameter of 15 to 25 mm compare a 40-mm layer of the liquid being examined with a 40-mm layer of *water* or of the solvent or of the reference solution (Tables II A to II E) prescribed in the monograph. Examine the columns of liquid in diffused daylight by viewing down the vertical axes of the tubes against a white background.

Reagents

Yellow primary solution

Dissolve 46 g of *iron (III) chloride hexahydrate* in about 900 ml of a mixture of 25 ml of *hydrochloric acid* and 975 ml of *water* and dilute to 1000 ml with the same mixture. Assay the solution and dilute it with the dilute hydrochloric acid mixture to contain 45 mg of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ per ml. The solution should be protected from light.

Assay

To 10 ml of the solution add 15 ml of *water*, 5 ml of *hydrochloric acid* and 4 g of *potassium iodide*, close the flask, allow to stand in the dark for 15 minutes and add 100 ml of *water*. Titrate the liberated iodine with 0.1M *sodium thiosulphate* VS using 0.5 ml of *starch solution*, added towards the end of the titration, as indicator. Each ml of 0.1M *sodium thiosulphate* VS is equivalent to 27.03 mg of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Red primary solution

Dissolve 60 g of *cobalt (II) chloride* in about 900 ml of a mixture of 25 ml of *hydrochloric acid* and 975 ml of *water* and dilute to 1000 ml with the same mixture. Assay the solution and dilute it with the dilute hydrochloric acid to contain 59.5 mg of $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ per ml.

Assay

To 5 ml of the solution add 5 ml of *hydrogen peroxide solution (10 vol)* and 10 ml of a 30% w/v solution of *sodium hydroxide*. Boil gently for 10 minutes, allow to cool and add 60 ml of 1M *sulphuric acid* and 2 g of *potassium iodide*. Close the flask and dissolve the precipitate by shaking gently. Titrate the liberated iodine with 0.1M *sodium thiosulphate* VS using 0.5 ml of *starch solution*, added towards the end of the titration, as indicator. The end point is reached when the solution turns pink. Each ml of 0.1M *sodium thiosulphate* VS is equivalent to 23.79 mg of $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Blue primary solution

Dissolve 63 g of *copper (II) sulphate* in about 900 ml of a mixture of 25 ml of *hydrochloric acid* and 975 ml of *water* and dilute to 1000 ml with the same mixture. Assay the solution and dilute it with the dilute hydrochloric acid to contain 62.4 mg of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ per ml.

Assay

To 10 ml of the solution add 50 ml of *water*, 12 ml of 2M *acetic acid* and 3 g of *potassium iodide*. Titrate the liberated iodine with 0.1M *sodium thiosulphate VS* using 0.5 ml of *starch solution*, added towards the end of the titration, as indicator. The end point is reached when the solution exhibits a slight pale brown colour. Each ml of 0.1M *sodium thiosulphate VS* is equivalent to 24.97 mg of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Standard solutions

Using the three *primary solutions* prepare five *standard solutions* as indicated in Table 4B-1.

Table 4B-1

Standard solution	Yellow primary solution ml	Red primary solution ml	Blue primary solution ml	hydrochloric acid (1% w/v of HCl) ml
B (brown)	30	30	24	16
BY (brownish yellow)	24	10	4	62
Y (yellow)	24	6	0	70
GY (greenish yellow)	96	2	2	0
R (red)	10	20	0	70

Reference solutions for Methods I and II

Using the five *standard solutions*, prepare the following *reference solutions*.

Table 4B-2 Reference solutions B

Reference solution	Standard solution B ml	Hydrochloric acid (1% w/v of HCl) ml
B ₁	75.0	25.0
B ₂	50.0	50.0
B ₃	37.5	62.5
B ₄	25.0	75.0
B ₅	12.5	87.5
B ₆	5.0	95.0
B ₇	2.5	97.5
B ₈	1.5	98.5
B ₉	1.0	99.0

Table 4B-3 Reference solutions BY

Reference solution	Standard solution BY ml	Hydrochloric acid (1% w/v of HCl) ml
BY ₁	100.0	0.0
BY ₂	75.0	25.0
BY ₃	50.0	50.0
BY ₄	25.0	75.0
BY ₅	12.5	87.5
BY ₆	5.0	95.0
BY ₇	2.5	97.5

Table 4B-4 Reference solutions Y

Reference solution	Standard solution Y ml	Hydrochloric acid (1% w/v of HCl) ml
Y ₁	100.0	0.0
Y ₂	75.0	25.0
Y ₃	50.0	50.0
Y ₄	25.0	75.0
Y ₅	12.5	87.5
Y ₆	5.0	95.0
Y ₇	2.5	97.5

Table 4B-5 Reference solutions GY

Reference solution	Standard solution GY ml	Hydrochloric acid (1% w/v of HCl) ml
GY ₁	25.0	75.0
GY ₂	15.0	85.0
GY ₃	8.5	91.5
GY ₄	5.0	95.0
GY ₅	3.0	97.0
GY ₆	1.5	98.5
GY ₇	0.75	99.25

Table 4B-6 Reference solutions R

Reference solution	Standard solution R ml	Hydrochloric acid (1% w/v of HCl) ml
R ₁	100.0	0.0
R ₂	75.0	25.0
R ₃	50.0	50.0
R ₄	37.5	62.5
R ₅	25.0	75.0
R ₆	12.5	87.5
R ₇	5.0	95.0

Storage

For Method I, the reference solutions may be stored in sealed tubes of colourless, transparent, neutral glass of 12 mm external diameter and protected from light.

For Method II, prepare the reference solutions immediately before use from the standard solutions.

Методика определения окраски жидкостей по АМЕРИКАНСКОЙ ФАРМАКОПЕЕ

〈 631 〉 COLOR AND ACHROMICITY

Definition— For the purposes of this chapter, color may be defined as the perception or subjective response by an observer to the objective stimulus of radiant energy in the visible spectrum extending over the range 400 nm to 700 nm in wavelength. Perceived color is a function of three variables: spectral properties of the object, both absorptive and reflective; spectral properties of the source of illumination; and visual characteristics of the observer.

Two objects are said to have a color match for a particular source of illumination when an observer cannot detect a color difference. Where a pair of objects exhibit a color match for one source of illumination and not another, they constitute a metameric pair. Color matches of two objects occur for all sources of illumination if the absorption and reflectance spectra of the two objects are identical.

Achromicity or colorlessness is one extreme of any color scale for transmission of light. It implies the complete absence of color, and therefore the visible spectrum of the object lacks absorbances. For practical purposes, the observer in this case perceives little if any absorption taking place in the visible spectrum.

Color Attributes— Because the sensation of color has both a subjective and an objective part, color cannot be described solely in spectrophotometric terms. The common attributes of color therefore cannot be given a one-to-one correspondence with spectral terminology.

Three attributes are commonly used to identify a color: (1) hue, or the quality by which one color family is distinguished from another, such as red, yellow, blue, green, and intermediate terms; (2) value, or the quality that distinguishes a light color from a dark one; and (3) chroma, or the quality that distinguishes a strong color from a weak one, or the extent to which a color differs from a gray of the same value.

The three attributes of color may be used to define a three-dimensional color space in which any color is located by its coordinates. The color space chosen is a visually uniform one if the geometric distance between two colors in the color space is directly a measure of the color distance between them. Cylindrical coordinates are often conveniently chosen:

Points along the long axis represent value from dark to light or black to white and have indeterminate hue and no chroma. Focusing on a cross-section perpendicular to the value axis, hue is determined by the angle about the long axis and chroma is determined by the distance from the long axis. Red, yellow, green, blue, purple, and intermediate hues are given by different angles. Colors along a radius of a cross-section have the same hue,

which become more intense farther out. For example, colorless or achromic water has indeterminate hue, high value, and no chroma. If a colored solute is added, the water takes on a particular hue. As more is added, the color becomes darker, more intense, or deeper; i.e., the chroma generally increases and value decreases. If, however, the solute is a neutral color, i.e., gray, the value decreases, no increase in chroma is observed, and the hue remains indeterminate.

Laboratory spectroscopic measurements can be converted to measurements of the three color attributes. Spectroscopic results for three chosen lights or stimuli are weighted by three distribution functions to yield the tristimulus values, X , Y , Z (see *Color—Instrumental Measurement* (1061)). The distribution functions were determined in color matching experiments with human subjects.

The tristimulus values are not coordinates in a visually uniform color space; however, several transformations have been proposed that are close to being uniform, one of which is given in the chapter cited (1061) *Color—Instrumental Measurement*. The value is often a function of only the Y value. Obtaining uniformity in the chroma-hue subspace has been less satisfactory. In a practical sense, this means in visual color comparison that if two objects differ significantly in hue, deciding which has a higher chroma becomes difficult. This points out the importance of matching standard to sample color as closely as possible, especially for the attributes of hue and chroma.

Color Determination and Standards—The perception of color and color matches is dependent on conditions of viewing and illumination. Determinations should be made using diffuse, uniform illumination under conditions that reduce shadows and nonspectral reflectance to a minimum. The surface of powders should be smoothed with gentle pressure so that a planar surface free from irregularities is presented. Liquids should be compared in matched color-comparison tubes, against a white background. If results are found to vary with illumination, those obtained in natural or artificial daylight are to be considered correct. Instead of visual determination, a suitable instrumental method may be used.

Colors of standards should be as close as possible to those of test specimens for quantifying color differences. Standards for opaque materials are available as sets of color chips that are arranged in a visually uniform space.* Standards identified by a letter for matching the colors of fluids can be prepared according to the accompanying table. To prepare the matching fluid required, pipet the prescribed volumes of the colorimetric test solutions [see under *Colorimetric Solutions* (CS) in the section *Reagents, Indicators, and Solutions*] and water into one of the matching containers, and mix the solution in the container. Make the comparison as directed in the individual monograph, under the viewing conditions previously described. The matching fluids, or other combinations of the

colorimetric solutions, may be used in very low concentrations to measure deviation from achromicity.

Matching Fluids

Matching Fluid	Parts of Cobaltous Chloride CS	Parts of Ferric Chloride CS	Parts of Cupric Sulfate CS	Parts of Water
A	0.1	0.4	0.1	4.4
B	0.3	0.9	0.3	3.5
C	0.1	0.6	0.1	4.2
D	0.3	0.6	0.4	3.7
E	0.4	1.2	0.3	3.1
F	0.3	1.2	0.0	3.5
G	0.5	1.2	0.2	3.1
H	0.2	1.5	0.0	3.3
I	0.4	2.2	0.1	2.3
J	0.4	3.5	0.1	1.0
K	0.5	4.5	0.0	0.0
L	0.8	3.8	0.1	0.3
M	0.1	2.0	0.1	2.8
N	0.0	4.9	0.1	0.0
O	0.1	4.8	0.1	0.0
P	0.2	0.4	0.1	4.3
Q	0.2	0.3	0.1	4.4
R	0.3	0.4	0.2	4.1
S	0.2	0.1	0.0	4.7
T	0.5	0.5	0.4	3.6

* Collections of color chips, arranged according to hue, value, and chroma in a visually uniform space and suitable for use in color designation of specimens by visual matching are available from GretagMacbeth LLC, 617 Little Britain Road, New Windsor, NY 12553-6148.

Auxiliary Information— *Staff Liaison* : Antonio Hernandez-Cardoso, B.S., Scientist, Latin American Specialist

Expert Committee : (GC05) General Chapters 05

USP29–NF24 Page 2651

Phone Number: 1-301-816-8308

2.3 АНЯТИЕ № 2

Тема: “Общие методы фармакопейного анализа. Определение летучих веществ и воды”.

Важным показателем качества лекарственного растительного сырья, индивидуальных лекарственных веществ и лекарственных препаратов является содержание летучих веществ и воды. Это объясняется тем, что завышенное или заниженное содержание влаги соответственно уменьшает или увеличивает относительное содержание действующего вещества. Избыточная влажность создает предпосылки разложения лекарственных веществ, ухудшает товароведческие качества лекарственного растительного сырья (вызывает загнивание сырья и гидролиз действующих веществ). Для определения летучих веществ и воды в ГФ XI приведены 3 метода: методы высушивания, дистилляции и титрования реактивом Фишера.

2.1. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ

2.1.1. Самоподготовка к занятию

2.1.1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- методику определения летучих веществ и воды методом высушивания;
- при каких условиях постоянную массу препарата считают достигнутой;
- как проводят определение воды методом дистилляции;
- какие химические реакции лежат в основе определения воды методом Фишера;
- какова методика определения содержания воды по методу Фишера;
- каковы достоинства и недостатки изучаемых методов определения летучих веществ и воды.

2.1.1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы.

2.1.1.3.Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- 1.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003. – С. 104-105
- 2.Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учебное пособие/Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Компанцева Е.В., Куль И.Я., Лукьянчикова Г.И., Саушкина А.С., Тираспольская С.Г./под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск, 2003. – С. 28-35
- 3.Государственная фармакопея РФ XII/”Издательство ”Научный центр экспертизы средств медицинского применения”, 2008.
- 4.Государственная фармакопея СССР, 11-е изд. Вып. 1. Общие методы анализа.- М.: Медицина, 1987.- С. 176-179.
- 5.Общие методы фармацевтического анализа. / Ситуационные задачи по фармацевтической химии для студентов 3-5 курсов. – Пятигорск: ПятГФА, 2000. – С. 10-14.

Б) Дополнительная:

- 1.Саушкина А.С. Сборник задач по фармацевтической химии. / Под ред. В.Г. Беликова. – Пятигорск: Изд-во ПятГФА, 2003. – С. 8-12.

2.1.1.4.Контрольные вопросы:

- 1.Какие методы определения воды и летучих веществ включены в ГФ XI? В чем сущность метода высушивания и метода дистилляции?
- 2.Когда при высушивании постоянная масса лекарственного вещества считается достигнутой?
- 3.Какие химические соединения входят в состав реактива Фишера?
- 4.Какие химические реакции лежат в основе определения содержания воды методом Фишера?
- 5.В каких лекарственных веществах нельзя определить содержание воды титрованием реактивом Фишера и почему?
- 6.Какова методика определения содержания воды титрованием реактивом Фишера?
- 7.Для чего проводят контрольный опыт при использовании реактива Фишера?
- 8.Какова методика установления титра реактива Фишера?
- 9.При испытании чистоты натрия бензоата устанавливают потерю в массе при высушивании. С этой целью около 0,5 г вещества (точная масса) сушат при 100-105°C до постоянной массы. Потеря в массе

не должна превышать 2%. Какой должна быть масса вещества после высушивания?

10.Каким методом можно определить содержание влаги в масле шалфея? Как выполнить это испытание?

11.Для определения влаги взято 0,4975г натрия бромида. Потеря в массе при высушивании составила 3,6%. Какова масса натрия бромида после высушивания?

12.По какой формуле определяется содержание влаги в лекарственном веществе при использовании метода высушивания?

13.Какова последовательность операций при определении воды в летучих веществах методом дистилляции?

2.1.1.5.Обучающие задачи:

См.: Саушкина А.С. Сборник задач ... – С. 8-16.

2.1.2. Работа на занятии.

2.1.2.1.Объекты исследования:

- Калия иодид (субстанция);
- Натрия хлорид (субстанция);
- Натрия безоат (субстанция);
- Натрия цитрат для инъекций (субстанция);
- Кальция лактат (субстанция);
- Глюкоза (субстанция);
- Стрептоцид (субстанция);
- Анальгин (субстанция);
- Цветки ромашки;
- Цветки боярышника;
- Цветки бессмертника песчаного;
- Лист мяты перечной;
- Лист шалфея;
- Лист сенны;
- Лист толокнянки;
- Тетрациклин (субстанция);
- Оксациллина натриевая соль (субстанция);
- Меркаптопурин.

2.1.2.2.Цель занятия:

2.1.2.2.1.В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- правила пользования ФС;
- требования ГФ по выполнению определения летучих веществ и воды методами высушивания, дистилляции и титрования реактивом Фишера;
- химические реакции, происходящие при титровании реактивом Фишера.

2.1.2.2.2.В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- отвешивать навески на аналитических и аптечных весах;
- доводить бюкс и высушиваемую навеску препарата до постоянной массы;
- точно соблюдать режим температуры и времени высушивания и охлаждения препарата, согласно требованиям ГФ и ФС;
- проводить расчет потери в массе при высушивании;
- определять содержание летучих веществ и воды методом высушивания, согласно требованиям ГФ XI;
- делать заключение о качестве исследуемого лекарственного вещества по показателю «Потеря в массе при высушивании».

2.1.2.3.План занятия:

- Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля (приложение №1);
 - по тестовым заданиям (приложение №3);
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач (приложение №2).
- Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
- Распределение индивидуальных заданий.
- Самостоятельная работа студентов и оформление протоколов.
- Итоговый контроль.

2.1.2.4.Самостоятельная работа студентов:

Выполнить определение потери в массе при высушивании образцов представленных в разделе “объекты исследования” (на выбор), оформить отчет и протокол анализа.

Подготовка описания проведения анализа в соответствии с требованиями ФС или ГФ Х.

Подготовка Протокола анализа в соответствии с требованиями ГФ Х или ФС.

2.1.2.5.Итоговый контроль:

Оформленный студентом протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

2.2.ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

2.2.1.Определение летучих веществ и воды

Летучие вещества могут попасть в лекарственные средства либо вследствие недостаточной очистки от растворителей и промежуточных продуктов в процессе получения, либо в результате накопления продуктов разложения.

Вода в лекарственных веществах может содержаться в виде капиллярной, абсорбционно-связанной, химически связанной (гидратной и кристаллогидратной) или свободной.

Официальными являются три метода определения летучих веществ и воды. Два из них являются физическими: **методы высушивания и дистилляции** (ГФ XI, вып. 1, с, 177 «Определение воды»), а третий - **химический (метод титрования реактивом К.Фишера) — акваметрия**.

Выбор метода определяется задачами исследования и физико-химическими свойствами лекарственных средств.

2.2.1.1.Метод высушивания

Метод применяют для определения потери в массе при высушивании, которая может происходить за счёт влаги и некоторых летучих веществ (эфирных масел, летучих кислот, аминов, диоксида углерода и др.). Метод высушивания заключается в установлении разности в массе вещества до и после высушивания. Образец сушат до постоянной массы при определённой температуре. Условия и температура процесса высушивания указываются в соответствующих частных статьях.

Методика определения: сушильный шкаф регулируют на необходимую температуру, указанную в соответствующей частной ФС. Тщательно вымытый бюкс высушивают при открытой крышке до постоянной массы. Массу анализируемого вещества, указанную в статье, взвешенную с точностью до 0,0002 г, помещают в предварительно приготовленный бюкс и сушат до постоянной массы. Если в статье не указана продолжительность высушивания, то препарат выдерживают в шкафу в течение **2 ч**. После высушивания открытый бюкс с крышкой тигельными щипцами помещают в эксикатор над концентрированной серной кислотой (или другим водоотнимающим веществом) на **50 мин**. (В период

высушивания и охлаждения бюкс должен быть открытым). Затем закрывают бюкс крышкой и взвешивают. Последующие взвешивания проводят после каждого часа дальнейшего высушивания. Если после вторичной сушки и взвешивания разница по сравнению с первым не превышает 0,0005 г, высушивание прекращают. При большем расхождении операцию высушивания повторяют. После этого вычисляют разность массы вещества до и после высушивания. Потерю в массе при высушивании в % (X) рассчитывают по формуле:

$$X = (m - m_1) \cdot 100 / m$$

где: m - масса лекарственного средства до высушивания, г;

m₁ - масса лекарственного вещества после высушивания, г.

На основании полученных результатов делают заключение о соответствии исследуемого лекарственного средства требованиям НД по данному разделу.

2.2.1.2.Метод дистилляции

Этим методом определяют содержание воды в жидкостях. Метод основан на физическом свойстве паров двух несмешивающихся жидкостей, перегоняющихся при более низкой температуре, чем каждая из них в отдельности. Это объясняется тем, что упругость смеси паров воды и органического растворителя равна сумме упругости их паров при данной температуре.

Методика определения: определение проводят в приборе (ГОСТ 1594-69), состоящем из следующих:

- **стеклянной круглодонной колбы** вместимостью от 250 до 500 мл,
- **приемника**, представляющего собой градуированную пробирку вместимостью 10 мл,
- **холодильника.**

В колбу отвешивают указанное в ФС количество вещества (10 -20г), взвешенную с погрешностью ±0,01 г, прибавляют 100 мл толуола или ксилола, несколько кусочков пемзы или пористой пластинки для равномерного кипения смеси. Колбу соединяют с прибором и медленно нагревают на электроплитке с закрытой спиралью или песчаной бане до кипения. Кипячение ведут так, чтобы конденсирующийся растворитель не скапливался в холодильнике, а спокойно стекал навстречу поднимающимся парам жидкости со скоростью от 2 до 4 капли в секунду. Кипячение прекращают, когда объём воды в приёмнике перестанет увеличиваться и верхний слой растворителя в нём станет прозрачным. Вся отогнанная вода должна собираться в нижней части приёмника, представляющим собой градуированную конусообразную пробирку. После охлаждения жидкости в приёмнике до комнатной температуры отмечают объём отогнанной

воды, после чего проводят расчёт её содержания в исследуемом препарате по формуле:

$$X = V \cdot 100 / m$$

где: m - масса лекарственного средства, взятая для анализа, г;

V - объем воды, отсчитанный по градуировочной пробирке, мл

2.2.1.3.Метод титрования реактивом К. Фишера

Химический метод определения влаги в веществах известен под названием **метода Фишера (акваметрия)**(ГФ XI, вып. 1,с. 177).

Реактив Фишера представляет собой **раствор диоксида серы, йода и пиридина в безводном метаноле.**

Приготовление реактива К. Фишера. Имеющийся в продаже реактив К. Фишера (ТУ 6-09-1487-76) состоит из двух отдельных растворов N 1 и 2, которые перед употреблением смешивают в объемном соотношении 1:2,17. Титр полученного реактива около 0,004 г/мл.

Разбавленный реактив с титром около 0,001 г/мл готовят, смешивая полученный раствор с метиловым спиртом в соотношении 1:1, и применяют только при электрометрическом определении конечной точки титрования.

Установка титра. Около 0,04 г воды (точная навеска) вносят в сухую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 5 мл метилового спирта, и титруют реактивом К. Фишера, прибавляя его в конце титрования по 0,1-0,05 мл.

Параллельно титруют 5 мл метилового спирта.

Титр в граммах на миллилитр (W) реактива К. Фишера вычисляют по формуле:

$$W = \frac{a}{b - в},$$

где а - навеска воды в граммах; б - объем реактива К. Фишера, израсходованный на титрование навески воды в метиловом спирте, в миллилитрах; в - объем реактива К. Фишера, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах.

При установке титра разбавленного реактива берут точную навеску воды около 0,01 г.

Титр реактива устанавливают каждый раз перед употреблением.

Примечания

1. При отсутствии готовых растворов N 1 и 2 каждый из них может быть приготовлен следующим образом.

Раствор N 1: в сосуд, содержащий 110 г пиридина (ГОСТ 13647-78 ч.д.а.) и охлаждаемый льдом, пропускают обезвоженный сернистый газ до привеса в 27 г. Срок годности раствора N 1 6 мес.

Раствор N 2: в сосуд из оранжевого стекла (с притертой пробкой) помещают 600 мл (475 г) метилового спирта и 75 г йода (ГОСТ 4159-79), закрывают пробкой, перемешивают и оставляют до полного растворения йода. Срок годности раствора N 2 не ограничен.

2. Пиридин и метиловый спирт, употребляемые в данном методе, не должны содержать воды более 0,1%.

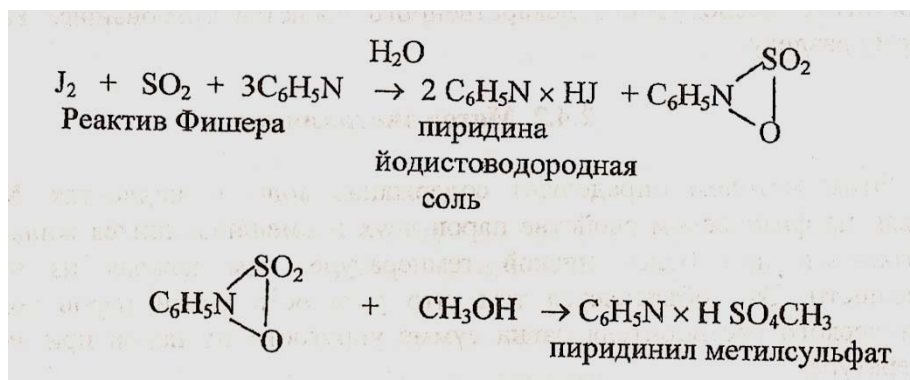
3. При определении воды в твердых веществах, нерастворимых в метиловом спирте, тонко измельченную навеску вещества взбалтывают с метиловым спиртом, после чего титруют реактивом К. Фишера.

Некоторые вещества или смеси можно растворять в уксусной кислоте (ГОСТ 61-75), хлороформе (ГОСТ 20015-74), пиридине и других растворителях. Время взбалтывания навески с метиловым спиртом, тот или иной растворитель должны быть указаны в частных статьях.

4. Реактив К. Фишера описанного выше состава неприменим для анализа соединений, реагирующих с одним или несколькими компонентами реактива, как, например, аскорбиновая кислота, меркаптаны, сульфиды, гидрокарбонаты и карбонаты щелочных металлов, окиси и гидраты окисей металлов, альдегиды, кетоны и др.

5. Для определения воды в карбонильных соединениях и сильных кислотах при электрометрическом определении конечной точки можно использовать реактив К. Фишера видоизмененного состава, содержащий вместо метилового спирта N,N-диметилформамид. Готовят и применяют реактив в соответствии с ГОСТом 14870-77.

Метод основан на свойстве йода взаимодействовать с диоксидом серы только в присутствии воды. Продукты реакции (H_2SO_4 и HI) связывается пиридином, что количественно сдвигает равновесие вправо.



Для количественного взаимодействия с водой реактив Фишера должен содержать избыток диоксида серы по отношению к содержанию иода и избыток пиридина по отношению к диоксиду серы и иоду. При этих условиях реакция прекратится, когда свяжется вся вода или весь свободный иод.

Параллельно проводят контрольный опыт (титруют метиловый спирт). Расчет содержания воды в % (X) вычисляют по формуле:

$$X = T \cdot (V1 - V2) \cdot 100 / a$$

где: V1 - объем реактива К. Фишера, израсходованный на титрование в основном опыте, мл;

V2 - объём реактива К. Фишера, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл;

a - навеска препарата, г;

T - титр реактива К. Фишера (0,004 г/мл).

Прибор для титрования реактивом К. Фишера

Для титрования применяют **прибор**, который представляет собой закрытую систему, состоящую из следующих предметов:

- **бюретки**, защищенной осушительной трубкой (хлорид кальция по ГОСТу 4460-77; силикагель - индикатор по ГОСТу 8984-75 и т.п.),

- **сосуда для подачи реактива**

- **колбы для титрования**, соединенных с бюреткой. Колба должна быть также снабжена осушительной трубкой. Титрование проводят при перемешивании, для чего удобно применять магнитную мешалку.

Методика определения: точную навеску препарата, содержащую приблизительно от 0,03 - 0,05 г воды, помещают в сухую колбу вместимостью 100 мл, в которую предварительно внесено 5 мл метилового спирта. Перемешивают 1 ми-

нуту и титруют реактивом К. Фишера, прибавляя его при приближении к конечной точке по 0,1 - 0,05 мл.

Конец титрования может быть определён как визуально, по изменению окраски от жёлтой до красновато-коричневой, так и электрометрическим титрованием «до полного прекращения тока» (амперометрия).

Достоинства метода:

- быстрота выполнения и селективность метода по отношению к воде;
- универсальность метода позволяет определять суммарное содержание как гигроскопической (свободной), так и кристаллизационной воды в жидких (СНСІЗ) или сухих (КВг, кальция лактат) неорганических органических лекарственных веществах, растворителях и летучих веществах.

Ограничения:

- строгое соблюдение герметичности сосуда, в котором хранится реактив, так как в противном случае он взаимодействует с атмосферной влагой;
- невозможность определения воды в присутствии веществ, реагирующих с компонентами реактива, как например, кислота аскорбиновая, меркаптаны, сульфиды, гидрокарбонаты и карбонаты щелочных металлов, окиси и гидраты окисей металлов, альдегиды и др.

Реактив К. Фишера необходимо хранить в сухом, защищённом от света месте, в хорошо закупоренных бутылках со стеклянной пробкой. Титр реактива устанавливают каждый раз перед употреблением по точной навеске воды.

Методом Фишера определяют содержание воды в препаратах, которые могут разлагаться при нагревании: бензилпенициллина новокаиновая соль (воды не более 4,2%), метициллина натриевая соль (воды не более 4,8%), оксациллина натриевая соль (содержание воды не менее 3.5% и не более 5%).



2.2.2. Автоматические титраторы по методу К.Фишера

C20 / V30

**Автоматические
титраторы
по методу К. Фишера**



Как правильно выбрать титратор?

Титратор		
Жидкие и растворимые твердые образцы (масла, смазки, нефте- продукты)	V20/30 волюмометрические титраторы	C20/30 кулонометрические титраторы
Содержание влаги в образце	100 ppm – 100%	1 ppm – 5%

2.2.2.1. Волюмометрическое титрование по методу К. Фишера (V30 и V20)



«Классический» или волюмометрический метод

В ячейку титрования подается реактив К. Фишера, который вступает в реакцию с водой, содержащейся в образце. Одновременно на платиновые электроды, находящиеся в ячейке, подается поляризационный потенциал. Пока в ячейке присутствует вода, свободного йода в ней практически не остается и требуется значительный потенциал для поддержания определенного тока поляризации. После того, как вся вода прореагировала с йодом, в ячейке появляется свободный йод, что вызывает рост ионной проводимости. Для поддержания заданного тока поляризации требуется снижение потенциала, подаваемого на электроды. Когда напряжение падает ниже определенной величины, определяемой собственным дрейфом ячейки, процесс титрования считается завершенным. По объему реагента Карла Фишера рассчитывается количество воды, содержащейся в образце.

Автоматические титраторы V30 и V20 выполняют анализ по методу К. Фишера, который включает три главные методические задачи:

- Определение титра реагента Фишера;
- Контроль дрейфа (герметичности) ячейки титрования;
- Анализ образца.

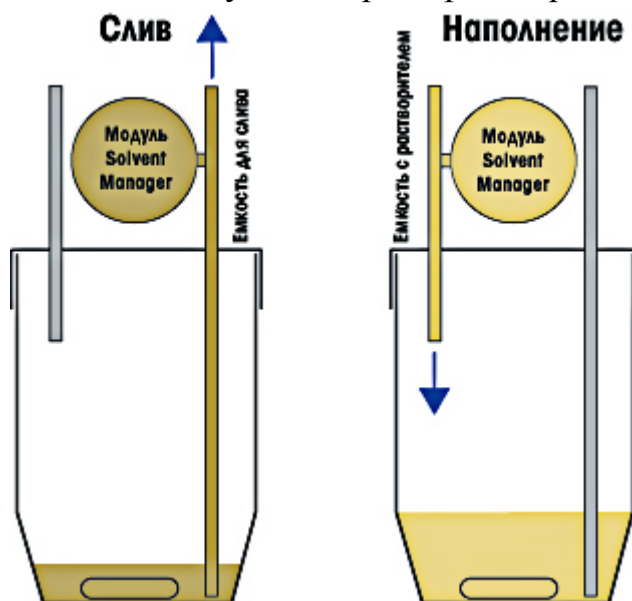
Новые волюмометрические титраторы V30 и V20 по методу Карла Фишера специально разработаны для быстрого и точного определения влаги в диапазоне от 0.01% (100 ppm) до 100% воды. Герметичная ячейка для титрования имеет минимальный дрейф и позволяет определять содержание воды в жидких, твердых и газообразных образцах.



Прибор предоставляет пользователю всю информацию об анализах, обеспечивая доступ ко всем текущим задачам. На экран выводится информация о состоянии ячейки для титрования. Там же расположены клавиши для запуска нужных операций, например, для запуска титрования или определения концентрации титранта. После запуска метода пользователь может ввести массу образца и увидеть уже оттитрованное количество воды.

Для стабильного получения верных результатов требуется регулярно производить замену растворителя.

В этом оператору помогает модуль контроля растворителя Solvent Manager.



Например, если в 100 мл растворителя можно проанализировать только 10 образцов, то после измерения десятого образца модуль напомнит пользователю

о необходимости замены растворителя. После замены модуль автоматически начинает предтитрование растворителя. Титратор всегда находится в рабочем состоянии и готов к выполнению быстрых и точных измерений.

Вся информация хранится в RFID-микросхеме бюретки, и титратор автоматически проверяет все параметры перед началом каждого титрования



2.2.2.2. Кулонометрическое титрование по методу К. Фишера (С30 и С20)



Кулонометрический метод

В основе метода лежит генерация йода в ячейке титрования путем анодного окисления. Содержание воды в анализируемой пробе прямо пропорционально количеству электричества, прошедшего через ячейку до остановки анализа. Прибор автоматически распознает конечную точку титрования по величине тока поляризации и рассчитывает искомую концентрацию воды.

Титраторы С30 и С20 предназначены для определения микроколичеств (от нескольких ppm) воды в образце. Возможно комплектация ячейками с диафрагмой и без диафрагмы, автоматического податчика образцов с печью.

Кулонометрические титраторы по методу Карла Фишера С30 и С20 позволяют анализировать образцы с низким содержанием воды, от 1 ppm до 5%. Ячейка для титрования полностью выполнена из стекла, обеспечивает исключительно малый дрейф и позволяет получать точные и воспроизводимые результаты.



Кулонометрический титратор постоянно информирует о ходе текущих операций и позволяет запускать все требуемые операции (например, определение образца или дрейфа) нажатием одной клавиши. Титратор может рекомендовать оптимальный размер образца с учетом ожидаемого содержания воды. В процессе анализа на экран непрерывно выводится важная информация, а доступ к дополнительным данным значительно ускоряет работу.



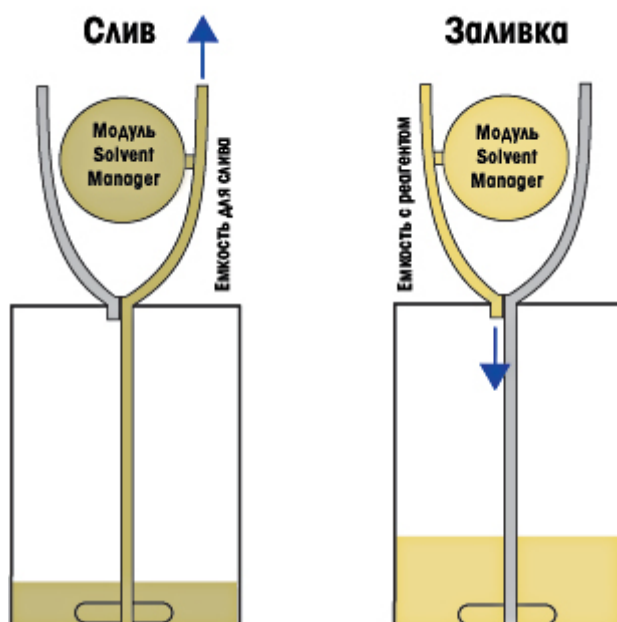
Ячейка без диафрагмы.

Необходимость использовать отдельные реагенты (католит и анолит) значительно усложняет и удорожает титрование. Для большинства образцов гораздо удобнее использовать ячейку без диафрагмы. Это избавляет от необходимости

использования католита и позволяет заменять растворитель одним нажатием клавиши.

Реагенты играют большую роль в кулонометрическом титровании по методу Карла Фишера. Модуль Solvent Manager постоянно следит за состоянием реагентов, и когда их ресурс исчерпан, напоминает пользователю о необходимости замены. Модуль позволяет начать процедуру замены реагента одним нажатием клавиши.

Даже если реагент закончился в ходе анализа, титратор перейдет в режим ожидания, дождется замены реагента, и немедленно начнет предтитрование свежего реагента. Оператор теперь избавлен от контакта с реагентами и всегда имеет в своем распоряжении рабочую систему, дающую точные и надежные результаты.



2.3.ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА №1 по теме №2

Тема: “Определение летучих веществ и воды”

Цель работы. Овладеть методами оценки качества лекарственных веществ по потере в массе при высушивании и по содержанию воды.

Задание 1. Определить потерю в массе лекарственного вещества методом высушивания

Объекты для проведения испытаний подбирают из **табл. 1** (с минимальной и максимальной потерей в массе при высушивании).

Высушивание проводят в сушильном шкафу, отрегулированном на необходимую температуру, указанную в соответствующей ФС. В сушильный шкаф помещают предварительно доведенный до постоянной массы бюкс с массой лекарственного вещества, взвешенной с точностью до 0,0002 г. Если в статье не указана продолжительность высушивания, то лекарственное вещество выдерживают в шкафу в течение 2 ч. Для охлаждения бюкс и крышку помещают в эксикатор над концентрированной серной кислотой (или другим водоотнимающим веществом) на 50 мин. В период высушивания и охлаждения бюкс должен быть открытым. Затем закрывают бюкс крышкой и взвешивают. Высушивание повторяют в течение 1 ч. Если после вторичной сушки и охлаждения разница по сравнению с первым взвешиванием не превышает 0,0005 г, высушивание прекращают. При большем расхождении операцию высушивания повторяют. После этого вычисляют разность массы лекарственного вещества до и после высушивания.

Таблица 1

Условия определения потери в массе при высушивании

Лекарственное вещество	Масса,г	Температура и условия высушивания	Допустимая потеря в массе, %
Калия иодид	1,0	110 С в течении 4 ч	Не более 1
Натрия хлорид	1,0	110 С до постоянной массы	Не более 0,5
Натрия бензоат	0,5	100-105 С до постоянной массы	Не более 2
Натрия цитрат для инъекций	0,5	195-200 С до постоянной массы	Не менее 25 и не более 28
Кальция лактат	0,5	120 С до постоянной массы	Не менее 20 и не более 30
Глюкоза	0,5	100-105 С до постоянной массы	Не более 10

Стрептоцид	0,5	100-105 С до постоянной массы	Не более 0,5
Анальгин	0,25	100-105 С до постоянной массы	Не более 5,5
Новокаин	0,5	100-105 С до постоянной массы	Не более 0,5

Потерю массы вещества при высушивании (X) рассчитывают в процентах по формуле:

$$X = (m - m_1) * 100 / m$$

где: m - масса лекарственного вещества (сырья) до высушивания, г;

m₁ - масса лекарственного вещества (сырья) после высушивания, г.

По найденной потере массы лекарственного вещества при высушивании оценивают его доброкачественность. Результаты оформляют в виде **табл. 2**.

Таблица 2

**Результаты определения потери в массе при высушивании
(указать лекарственное вещество или сырье)**

Масса до высу- шивания, г	Масса после вы- сушивания, г			Потеря в массе, %	Заключение о со- ответствии тре- бованиям НД
	1	2	3		

Задание 2. *Определить влажность лекарственного растительного сырья*

В качестве объектов для выполнения задания используют лекарственное сырье, приведенное в **табл. 3**.

Таблица 3

**Допустимое содержание влаги в растительном лекарственном сырье
(по ГФХІ)**

Объекты	Допустимое содержание влаги, %
Цветки ромашки	Не более 14
Цветки боярышника	Не более 14
Цветки бессмертника песчаного	Не более 12

Лист мяты перечной	Не более 14
Лист шалфея	Не более 14
Лист сены	Не более 12
Лист толокнянки	Не более 12

При определении влажности лекарственного растительного сырья по ГФ XI (вып. 1, с. 285) аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц около 10 мм, перемешивают и берут две навески массой 3-5 г, взвешенные с погрешностью $\pm 0,01$ г. Каждую навеску помещают в предварительно высушенный и взвешенный вместе с крышкой бюкс и ставят в нагретый до 100-105°C сушильный шкаф. Время высушивания отсчитывают с того момента, когда температура в сушильном шкафу вновь достигнет 100-105°C. Первое взвешивание листьев, трав и цветков проводят через 2 часа; корней, корневищ, коры, плодов, семян и других видов сырья - через 3 часа.

Высушивание проводят до постоянной массы. Постоянная масса считается достигнутой, если разница между двумя последующими взвешиваниями после 30 минут высушивания и 30 минут охлаждения в эксикаторе не превышает 0,01 г.

Влажность сырья (X) в процентах вычисляют по формуле, приведенной выше, сравнивают с нормой, приведенной в **табл. 3**, и оформляют в виде **табл. 2**.

Задание 3. Определить содержание воды методом дистилляции

В качестве объекта для выполнения задания используют мятное масло, в котором не должно быть примесей воды.

Испытание выполняют в приборе для определения воды (ГФ XI, вып. 1, с. 177). В колбу отвешивают указанное в ФС количество вещества (от 10 до 20 г), взвешенного с погрешностью $\pm 0,01$ г, приливают 100 мл толуола (ксилола) и прибавляют несколько кусочков пемзы. Колбу соединяют с прибором и медленно нагревают так, чтобы конденсирующийся растворитель спокойно стекал со скоростью 2-4 капли в секунду. Когда основная масса воды перегонится, нагревание постепенно усиливают и продолжают его до просветления слоя толуола (ксилола). Увеличение объема воды в приемнике в этот период должно прекратиться. После расслоения жидкостей отсчитывают объем перегнавшейся воды по градуировке на приемнике. Следует иметь в виду, что приемник представляет собой цилиндрическую пробирку, внизу конусообразно суженную. По-

этому первый объем градуирован по 0,05 мл, а последующие - по 0,2 мл. Содержание воды (X) в процентах рассчитывают по формуле:

$$X = V \cdot 100 / m$$

где m — масса лекарственного вещества, взятая для анализа, г;

V — объем воды, отсчитанный по градуированной пробирке, мл.

Таблица 4

Результаты определения воды в эфирном масле

Наименование эфирного масла	Объем отогнанной воды, мл	Содержание воды, %	Заключение о соответствии требованиям ФС

Делают заключение о соответствии эфирного масла требованиям ФС. Результаты оформляют по образцу **табл. 4**.

***Задание 4.** Определить содержание воды в лекарственном веществе титрованием реактивом Фишера.*

4.1. Проверить титр реактива Фишера. В связи с относительно малой устойчивостью реактива Фишера при хранении возможно изменение титра. Поэтому перед анализом необходимо провести его проверку. Для этого точную массу воды (около 0,04 г) помещают в сухую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 5 мл спирта метилового. Колбу герметично соединяют с бюреткой, заполненной реактивом. Для исключения возможности попадания влаги из воздуха бюретку герметизируют хлоркальцевой (или какой-либо другой осушительной) трубкой. Производят перемешивание электромагнитной мешалкой и титруют реактивом Фишера. Вблизи точки конца титрования реактив добавляют по 1-2 капли до изменения окраски раствора от желтой до красновато-коричневой.

Параллельно проводят контрольный опыт, титруя такой же объем спирта метилового. Рассчитывают титр (T) по формуле:

$$T = m / V - V_1$$

где: m — масса воды, г;

V — объем реактива Фишера, израсходованный на титрование массы воды, мл;

V_1 — объем реактива Фишера, израсходованный на титрование в кон-

трольном опыте, мл;

(Свежеприготовленный реактив имеет титр около 0,004 г/мл).

Найденный титр используют при определении содержания воды в лекарственном веществе.

4.2. Определить содержание воды в лекарственном веществе

Объекты для выполнения задания приведены в **таблице 5**.

Таблица 5

Допустимое содержание воды в лекарственных веществах

Лекарственное вещество	Допустимое содержание воды, %
Тетрациклин	Не более 15
Оксациллина натриевая соль	Не менее 3,5 и до 5
Меркаптопурин	Не менее 10 и до 12

Если лекарственное вещество нерастворимо в спирте метиловом, то его мелко измельчают и настаивают с определенным объемом спирта метилового. Затем точную массу лекарственного вещества, содержащую около 0,03-0,05 г воды, помещают в сухую мерную колбу вместимостью 100 мл. Предварительно в нее вносят 5 мл спирта метилового, перемешивают 1 мин и титруют реактивом Фишера до изменения окраски от желтой до красновато-коричневой. Параллельно проводят контрольный опыт, титруя такой же объем спирта метилового. Рассчитывают содержание воды по формуле:

$$X = (V1 - V2) \cdot T \cdot 100 / m$$

где: V1 - объем реактива Фишера, затраченный на титрование воды в испытуемом лекарственном веществе, мл;

V2 - объем реактива Фишера, затраченный на титрование в контрольном опыте, мл;

T - титр реактива Фишера;

m - масса лекарственного вещества, г.

По результатам титрования делают заключение о соответствии данного показателя чистоты лекарственного вещества требованиям ФС. Результаты определения оформляют в виде **табл. 6**.

Таблица 6

Результаты определения воды лекарственного вещества методом Фишера

Масса, г	Объем титранта (основной опыт), мл	Объем титранта (контрольный опыт), мл	Содержание воды, %

***Задание 5.** Провести сравнительный анализ методик по фармакопеям мира (по заданию преподавателя) (приложение №4-9).*

**Билеты входного контроля по теме №2:
“Определение летучих веществ и воды”**

БИЛЕТ №1

1. При каких условиях постоянную массу считают достигнутой?
2. Как устанавливают титр реактива Фишера?

БИЛЕТ №2

1. Какие методы определения воды и летучих веществ включены в ГФ XI?
2. По какой формуле рассчитывают содержание воды при использовании метода дистилляции?

БИЛЕТ №3

1. Какие химические соединения входят в состав реактива Фишера?
2. Как рассчитать содержание влаги при использовании метода высушивания?

БИЛЕТ №4

1. Опишите прибор для определения влажности методом дистилляции.
2. В каких химических соединениях и почему нельзя определить содержание воды методом Фишера?

БИЛЕТ №5

1. Какие приборы используют при определении летучих веществ и воды методом высушивания?
2. Как рассчитать содержание воды при использовании метода Фишера?

БИЛЕТ №6

1. Напишите уравнения реакций, протекающих при титровании воды реактивом Фишера.
2. Как определяют влажность термолабильных веществ?

БИЛЕТ №7

1. Как устанавливают точку конца титрования при использовании метода Фишера?
2. В каких объектах влагу определяют методом дистилляции?

БИЛЕТ №8

1. Почему качество лекарственных препаратов и лекарственного растительного сырья нормируется по влажности?
2. Как рассчитать содержание влаги при использовании метода дистилляции.

БИЛЕТ №9

1. Приведите состав реактива Фишера. Как устанавливают точку конца титрования?
2. Приведите формулу расчета содержания влаги при использовании метода высушивания.

БИЛЕТ №10

- 1.С какой точностью берут навеску препарата при использовании методов высушивания, дистилляции и Фишера?
- 2.Какую химическую посуду и приборы используют при определении влаги методом высушивания?

БИЛЕТ №11

- 1.Перечислите достоинства и недостатки метода высушивания.
- 2.Как рассчитать содержание влаги при использовании метода дистилляции.

БИЛЕТ №12

- 1.Какие химические соединения входят в состав реактива Фишера?
- 2.Сравните по чувствительности и точности методы высушивания и дистилляции.

БИЛЕТ №13

- 1.При каких условиях постоянную массу считают достигнутой?
- 2.Как устанавливают титр реактива Фишера?

БИЛЕТ №14

- 1.Какие химические соединения входят в состав реактива Фишера?
- 2.Как рассчитать содержание влаги при использовании метода высушивания?

БИЛЕТ №15

- 1.Приведите состав реактива Фишера. Как устанавливают точку конца титрования?
- 2.Приведите формулу расчета содержания влаги при использовании метода высушивания.

**Контрольные вопросы и ситуационные задачи по теме №2:
«Определение летучих веществ и воды»**

1.Какие методы определения воды и летучих веществ включены в ГФ XI?

- Метод высушивания;
- Определение воды в приборе (метод дистилляции)(Метод Дина и Старка);
- Метод титрования реактивом Фишера;

2.В чем сущность метода высушивания и дистилляции?

МЕТОД ВЫСУШИВАНИЯ: Определяется потеря в весе при высушивании при 100-105 градусах Цельсия. Потери могут быть за счет содержания в веществе влаги и летучих веществ:

- эфирных масел;
- летучих кислот;
- аминов;
- диоксида углерода;
- и др.

МЕТОД ДИСТИЛЛЯЦИИ (Метод Дина и Старка): Метод основан на измерении объема воды, отогнанной из испытуемого лекарственного вещества. При совместном присутствии органического растворителя и воды перегонка происходит при температуре более низкой, чем у каждой из этих жидкостей. Это объясняется тем, что смесь паров воды и органического растворителя имеет упругость, равную сумме упругости их паров при данной температуре.

В качестве органических растворителей для выполнения испытаний по ГФ XI рекомендуется использовать толуол или ксилол.

3.При каких условиях постоянную массу препарата считают достигнутой?

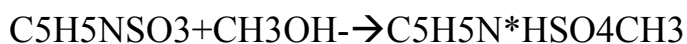
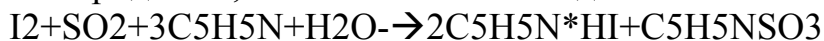
Постоянной считается масса при условии, если два последующих взвешивания после высушивания в течение 1 часа дают разницу в массе, не превышающую 0,0005 г.

4.Какие химические соединения входят в состав реактива Фишера?

Реактив Фишера представляет собой раствор диоксида серы, иода и пиридина в безводном метаноле.

5. Какие химические реакции лежат в основе определения воды методом Фишера?

Метод Фишера основан на окислении диоксида серы йодом в присутствии воды. Взаимодействие реактива Фишера с водой протекает в 2 стадии стехиометрически. Продукты реакции (серная и йодоводородная кислота) связываются пиридином, что количественно сдвигает химическое равновесие вправо:



6. Какие химические соединения не могут быть определены титрованием реактивом Фишера и почему?

Вещества, реагирующие с одним или несколькими компонентами реактива, например:

- аскорбиновая кислота;
- меркаптаны;
- сульфиды;
- гидрокарбонаты;
- карбонаты щелочных металлов;
- окиси и гидраты окисей металлов;
- альдегиды;
- кетоны;
- и др.

7. Какова методика определения содержания воды титрованием реактивом Фишера?

Точную навеску препарата, содержащую приблизительно от 0,03 до 0,05 г воды, помещают в сухую колбу вместимостью 100 мл, в которую предварительно внесено 5 мл метилового спирта. Перемешивают 1 минуту и титруют реактивом Фишера, прибавляя его при приближении к конечной точке по 0,1-0,05 мл. Конец титрования может быть определен как визуально по изменению окраски от желтой до красновато-коричневой, так и электрометрическим титрованием «до полного прекращения тока».

При исполнении модифицированной схемы на электроды накладывается разность потенциалов от 0,03 до 0,05 В. Параллельно титруют 5 мл метилового спирта (контрольный опыт). Содержание воды в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = (a - б) \cdot T \cdot 100 / v$$

где: а - объем реактива Фишера, израсходованный на титрование в основном опыте (мл); б - объем реактива Фишера, израсходованный на титрование в контрольном опыте (мл); в – навеска препарата в граммах; Т – титр реактива Фишера.

В связи с относительно малой устойчивостью реактива Фишера при хранении возможно изменение титра. Поэтому перед анализом необходимо произвести

его проверку. Для этого точную массу воды (около 0,04 г) помещают в сухую мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 5 мл метанола. Колбу герметично соединяют с бюреткой, заполненной реактивом. Для исключения возможности попадания влаги из воздуха бюретку герметизируют хлоркальциевой (или какой-либо другой осушительной трубкой). Производят перемешивание электромагнитной мешалкой и титруют реактивом Фишера. Вблизи точки эквивалентности реактив добавляют по одной-две капли до изменения окраски раствора от желтой до красно-коричневой.

Параллельно проводят контрольный опыт, титруя такой же объем метанола. Рассчитывают титр Т по формуле: $T = m/V - V_1$

где: m - масса воды, г

V - объем реактива Фишера, израсходованный на титрование массы воды, мл

V₁ – объем реактива Фишера, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл.

Свежеприготовленный реактив объемом 1 мл эквивалентен приблизительно 0,004 г воды.

8.Для чего проводят контрольный опыт при использовании реактива Фишера?

Чтобы исключить влагу, содержащуюся в метаноле.

9.Какова методика установления титра реактивом Фишера?

Около 0,04 г воды (точная навеска) вносят в сухую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 5 мл метилового спирта и титруют реактивом Фишера, прибавляя его в конце титрования по 0,1-0,05 мл. Параллельно титруют 5 мл метилового спирта. Титр в граммах на миллилитр (W) реактива Фишера вычисляют по формуле:

$$W = a / b - v$$

где: a - навеска воды в граммах; b - объем реактива Фишера, израсходованный на титрование навески воды в метиловом спирте, мл; v - объем реактива Фишера, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл

При установке титра разбавленного реактива берут точную навеску воды около 0,01г.

Титр реактива устанавливают каждый раз перед употреблением.

10.Разница в массе бюкса после повторного его высушивания была равна 0,0004г. Можно ли его использовать для определения воды и летучих веществ в лекарственных препаратах? Что означает термин «постоянная масса»?

Термин «постоянная масса» в ГФ означает, что разница между двумя последовательными взвешиваниями не должна превышать 0,0005 г. В нашем случае бюкс можно использовать для определения воды и летучих веществ в лекарственных препаратах.

11. Для определения потери в массе при высушивании эфедрина гидрохлорида его сушат при 100-105 градусах Цельсия до постоянной массы. Это же испытание адреналина гидротартрата проводят без нагревания высушиванием в вакуум-эксикаторе над серной кислотой в течение 3 часов. В химической структуре препаратов много общего. Чем объяснить различия в условиях выполнения испытаний?

Тем, что адреналина гидротартрат легко разрушается при повышенной температуре.

12. Для всех ли препаратов при определении потери в массе требуется высушивание до постоянной массы? Ответ подтвердите примерами и обоснуйте причины изменения методики определения.

Нет. Не для всех. Чаще препарат выдерживают при температуре 100-105 градусов Цельсия до постоянной массы, но условия высушивания и доведения до постоянной массы могут быть и иными. Так, этилморфина гидрохлорид вначале сушат при 55-60 градусах Цельсия в течение 5 часов, а затем при 110 градусах до постоянной массы.

Для некоторых препаратов не требуется предварительного доведения до постоянной массы, а указывается продолжительность и температура сушки (натрия бромид).

Легко разрушающиеся при повышенной температуре препараты выдерживают в вакуум-эксикаторе без нагревания (адреналина гидротартрат).

13. При количественном определении гексенала указано, что содержание гексенала в препарате в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98%. Что означает выражение «в пересчете на сухое вещество» и как осуществляется этот пересчет?

Из массы навески исключается содержание влаги.

14. Для установления потери в массе путем высушивания препарата при 100-105 градусах Цельсия взята навеска массой 0,5 г. Того же препарата при проведении испытания в приборе для определения воды брали 10 г. В чем сущность двух указанных методов? Чем объяснить столь большую разницу в массах препаратов, необходимых для выполнения каждого из этих испытаний?

Сущность МЕТОДА ВЫСУШИВАНИЯ: определение потери в массе при высушивании. Потери могут быть за счет содержания в веществе влаги и летучих веществ (эфирных масел, летучих кислот, аминов, диоксида углерода и др.).

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДЫ основан на измерении объема воды, отогнанной из испытуемого лекарственного вещества. При совместном присутствии органического растворителя и воды перегонка происходит при температуре более низкой, чем у каждой из этих жидкостей. Это объясняется тем, что смесь паров воды и органического растворителя имеет упругость, равную сумме упругости их паров при данной температуре. Погрешность метода возрастает вследствие задержки капель воды на внутренних стенках холодильника и при-

емника, а также за счет образования эмульсии в пограничном слое двух несмешивающихся жидкостей. Для повышения точности определений рекомендуется использование достаточно больших масс вещества (10-20 г).

15. При хранении реактива Фишера не был исключен доступ атмосферной влаги. Как это может сказаться на качестве реактива? Какие химические процессы могут при этом происходить?

Реактив Фишера очень гигроскопичен, поэтому ГФ XI указывает на то, что при его хранении должны быть приняты все меры предосторожности от атмосферной влаги.

Реактив Фишера представляет собой раствор двуокиси серы, йода и пиридина в метиловом спирте. В присутствии воды происходит окисление диоксида серы иодом. Продукты этой реакции (серная и иодоводородная кислота) в свою очередь связываются пиридином.

16. Для приготовления реактива Фишера было взято заниженное содержание пиридина. Отразится ли это на качестве реактива?

Реактив Фишера должен содержать избыток диоксида серы по отношению к иоду и избыток пиридина по отношению к диоксиду серы и иоду. При этих условиях реакция прекратится, когда свяжется вся вода или весь свободный иод.

17. В препарате магния окись проводят определение потери в массе при прокаливании. Можно ли влажность этого препарата установить реактивом Фишера?

Нет, нельзя. Реактив Фишера неприменим для анализа соединений, реагирующих с одним или несколькими компонентами реактива, в том числе для окисей и гидратов окисей металлов.

18. На чем основан гравиметрический анализ?

Гравиметрический анализ основан на точном измерении массы определяемого вещества или его составных частей, выделяемых в виде соединения точно известного постоянного состава.

19. Сколько вариантов гравиметрического анализа Вы знаете?

Три: осаждение; отгонка; выделение.

20. Какой вариант гравиметрического анализа чаще всего используют на практике? На чем он основан?

Чаще применяют метод осаждения. Он основан на осаждении определяемого вещества в виде малорастворимого химического соединения, фильтровании, прокаливании (или высушивании) и последующем определении массы полученного вещества.

21. Какие формы осаждения Вы знаете?

ФОРМА ОСАЖДЕНИЯ: форма, в виде которой определяемое вещество осаждают

ГРАВИМЕТРИЧЕСКАЯ ФОРМА: форма, в виде которой определяемое вещество взвешивают. Гравиметрическая форма может совпадать с формой осаждения или отличаться от нее.

22. Всегда ли при проведении гравиметрического метода анализа методом осаждения осадок нужно отфильтровывать? Ответ обоснуйте примерами.

Иногда осадок не отфильтровывают, а извлекают в не смешивающийся с водой растворитель (например, хлороформ), который затем отгоняют, а осадок высушивают и взвешивают (например, отделение солей хинина, натриевых солей барбитуратов).

23. В чем состоит методика осаждения?

Рассмотрим на примере хинина гидрохлорида. Методика осаждения состоит в том, что точную навеску вещества (около 0,5 г) растворяют в делительной воронке в воде и добавляют раствор натрия гидроксида. Выделившееся основание извлекают в хлороформ, хлороформный слой отделяют, растворитель отгоняют, остаток сушат и взвешивают.

24. Напишите формулу расчета количественного содержания вещества в лекарственном препарате, если определяемый компонент взвешивали в той форме, в которой требовалось выразить его содержание в процентах в исследуемом веществе?

$$P = a * 100 / v$$

P - содержание определяемого компонента, %

a - масса определяемого компонента в навеске лекарственного средства, г

v - навеска препарата, г.

Если определяемый компонент взвешивают в той форме, в которой требуется выразить его содержание в процентах в исследуемом веществе, то a - масса высушенного или прокаленного остатка.

25. Что такое фактор пересчета? Напишите формулу высушенного (прокаленного) остатка, если определяемый компонент взвешивался в виде химического соединения, в состав которого он входит в определенном отношении.

Фактор пересчета (или гравиметрический фактор) является отношением эквивалентной массы определяемой составной части к эквивалентной массе взвешенного соединения. Если определяемый компонент взвешивают в виде химического соединения, в состав которого он входит в определенном отношении, то, для нахождения величины a, используют формулу:

$$a = F * g$$

где:

F - фактор пересчета

g - масса высушенного или прокаленного остатка, г,

26. В чем преимущества и недостатки гравиметрического метода количественного определения лекарственных средств?

ПРЕИМУЩЕСТВОМ гравиметрического метода является высокая точность (ошибка определения 0,2-0,4 % при концентрации исследуемого вещества выше 1%).

НЕДОСТАТОК: длительность выполнения операций (фильтрование или переводение в органический растворитель, высушивание, взвешивание осадка).

27. В чем состоит суть гравиметрического метода определения солей алкалоидов?

Соли алкалоидов, как правило, могут быть определены после осаждения основания щелочью (гравиметрическая форма - основание алкалоида) или после взаимодействия с некоторыми общеалкалоидными (осадочными) реактивами.

**Тестовые задания по фармацевтической химии по теме №2.
«Общие методы фармакопейного анализа. Определение летучих веществ и
воды.»**

1. Потерю в массе при высушивании рассчитывают по формуле:

а) $x = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m}$

б) $x = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$

в) $x = \frac{V \cdot 100}{m}$

г) $x = \frac{m_1 \cdot 100}{m}$

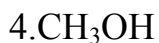
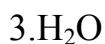
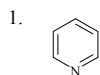
2. Определение воды в эфирном масле проводят методом:

- а) высушивания
- б) К.Фишера
- в) дистилляции

3. Метод высушивания может быть использован для определения в лекарственных веществах:

- 1. воды гигроскопической
 - 2. примесей органических растворителей
 - 3. воды кристаллизационной
 - 4. примесей летучих аминов и кислот
- а) правильный ответ- 1,3
 - б) правильный ответ- 2,4
 - в) правильный ответ- 1,2,3,4
 - г) правильный ответ- 1,3,4

4. Укажите химические формулы веществ, используемые при приготовлении реактива К.Фишера

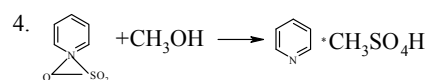
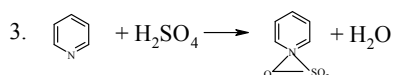
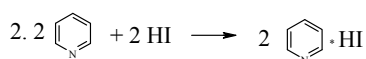


- а) правильный ответ- 1,2,3,5
- б) правильный ответ- 1,2,4,5
- в) правильный ответ- 1,2,3,4,5
- г) правильный ответ- 2,4,5

5. При высушивании вещества в сушильный шкаф помещают с массой вещества бюкс:

- а) с открытой крышкой
- б) с закрытой крышкой

6. Укажите химические реакции при определении содержания воды методом К.Фишера:



- а) правильный ответ- 1,3
- б) правильный ответ- 1,2,3
- в) правильный ответ- 2,3,4
- г) правильный ответ- 1,2,3,4

7. Содержание воды по методу К.Фишера вычисляют по формуле:

$$x = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$$

Укажите соответствие индексов- значение:

- | | |
|----------|--|
| 1. V_1 | а) объем реактива К.Фишера, израсходованный на титрование контрольного опыта, мл |
| 2. V_2 | б) масса лекарственного вещества, г |
| 3. K | в) титр реактива К.Фишера |
| 4. T | г) коэффициент поправки |
| 5. a | д) объем реактива К.Фишера, израсходованный на титрование опыта, мл |

8. Укажите обозначения согласно ФС, требующие определения летучих веществ и воды:

1. влага
 2. вода
 3. потеря в массе при высушивании
 4. остаток после прокаливания
- а) правильный ответ- 1,2
б) правильный ответ- 1,2,3,4
в) правильный ответ- 2,3
г) правильный ответ- 1,2,3

9. Составьте пары: метод определения летучих веществ и воды – расчетная формула:

- | | |
|----------------------|--|
| 1. метод высушивания | а) $x = \frac{V \cdot 100}{m}$ |
| 2. метод К.Фишера | б) $x = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m}$ |
| 3. метод дистилляции | в) $x = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$ |

10. Составьте пары: операция при определении влаги методом высушивания – соответствующее материальное обеспечение (аппаратура, приборы, посуда):

1. помещают точную массу лекарственного вещества
- а) сушильный шкаф
2. охлаждают после высушивания в течение 50 мин
- б) высушенный и взвешенный бюкс
3. ставят на решетчатую полочку для высушивания
- в) эксикатор

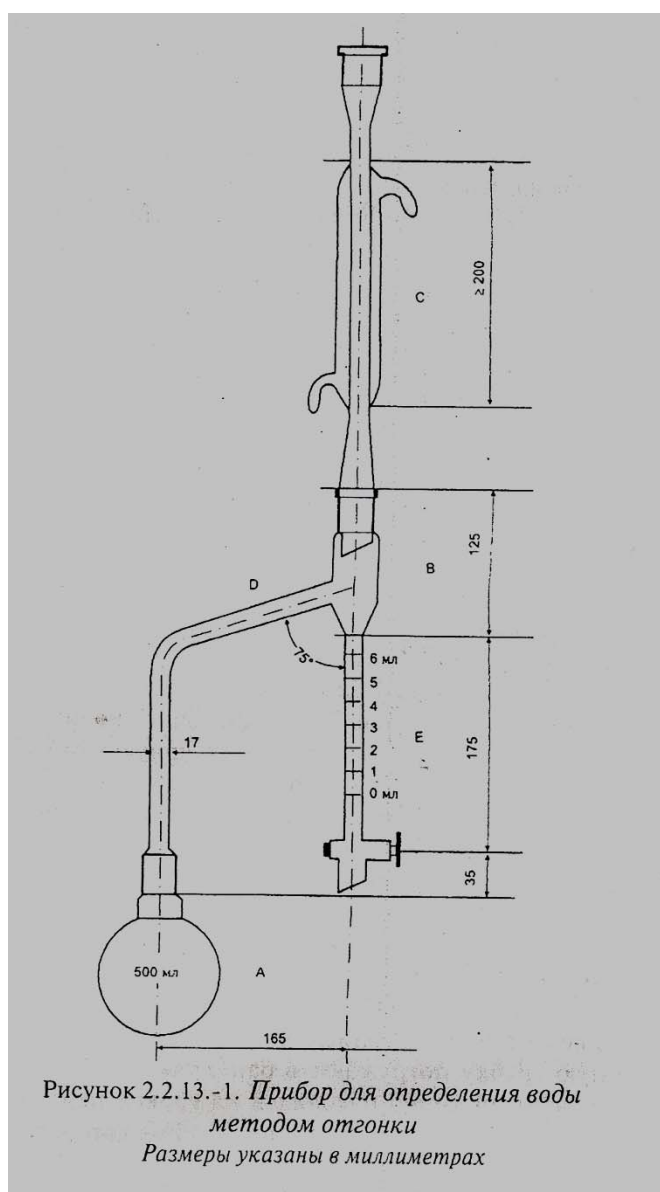
11. Составьте пары: метод определения летучих веществ и воды – масса лекарственного вещества, которую берут для анализа:

- | | |
|----------------------|--------------|
| 1. метод дистилляции | а) 0,04-0,1г |
| 2. метод К.Фишера | б) 0,5-1,0 |
| 3. метод высушивания | в) 10,0-20,0 |

Методики по ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕ УКРАИНЫ

Определение воды методом отгонки

Прибор (Рис. 2.2.13.-1) состоит из **стеклянной колбы (А)**, которая соединена **трубкой (D)** с **цилиндрической трубкой (В)**, снабженной **градуированным приемником (Е)** и **обратным холодильником (С)**. Цена деления приемника (Е) 0,1 мл. В качестве источника нагревания преимущественно используют электрический нагреватель с реостатом или масляную баню. Верхняя часть колбы и соединительная трубка могут быть покрыты теплоизоляцией.



Методика. Приемник и холодильник прибора очищают, тщательно промывают водой и высушивают.

200 мл толуола Р и около 2 мл воды Р помещают в сухую колбу и отгоняют в течение 2 ч. Колбу оставляют для охлаждения в течение 30 мин и записывают объем воды с точностью до 0,05 мл. В колбу помещают количество вещества, взвешенное с точностью до 1 %, содержащее приблизительно от 2 мл до 3 мл воды. Если вещество имеет пастообразную консистенцию, его взвешивают в лодочке из металлической фольги. В колбу вносят несколько кусочков пористого материала и осторожно нагревают в течение 15 мин. Когда толуол начинает кипеть, отгоняют со скоростью около двух капель в секунду до тех пор, пока большая часть воды не отгонится, а затем повышают скорость отгонки до около четырех капель в секунду. Когда вода отгонится полностью, внутреннюю трубку холодильника промывают толуолом Р. Нагревание продолжают еще 5 мин, затем нагреватель убирают, дают приемнику остыть до комнатной температуры и стряхивают все капли воды, прилипшие к стенкам приемника. После полного разделения воды и толуола записывают объем воды и рассчитывают ее процентное содержание в веществе по формуле:

$$100 \cdot (n_2 - n_1) / m$$

где: m – масса испытуемой субстанции, г;

n_1 – объем воды, полученный при первичной отгонке, мл;

n_2 – общий объем отогнанной воды, полученный в 2-ух отгонах, мл.

Кипячение прекращают, когда объем воды в приемнике перестанет увеличиваться и верхний слой растворителя в приемнике станет прозрачным.

Потеря в массе при высушивании

Определение потери в массе при высушивании проводят одним из приведенных способов и выражают в процентах (масса/масса).

Методика. Указанное в частной статье количество испытуемого вещества помещают во взвешенный бюкс, предварительно высушенный в условиях, описанных для испытуемого вещества. Вещество сушат до постоянной массы или в течение времени, указанного в частной статье, одним из следующих способов:

а) «в эксикаторе»: высушивание проводят над фосфора(V) оксидом Р при атмосферном давлении и комнатной температуре;

б) «в вакууме»: высушивание проводят над фосфора(V) оксидом Р при давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа и комнатной температуре;

с) «в вакууме в пределах указанного температурного интервала»: высушивание над фосфора(V) оксидом Р при давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа и температуре, указанной в частной статье;

д) «в пределах указанного температурного интервала»: высушивание в сушильном шкафу при температурном интервале, указанном в частной статье;

е) «под высоким вакуумом»: высушивание над фосфора(V) оксидом Р при давлении не более 0,1 кПа и температуре, указанной в частной статье.

Если указаны иные условия, используемая методика полностью описывается в частной статье.

Определение воды полумикрометодом (метод К.Фишера)

Для титрования используют сосуд вместимостью около 60 мл, снабженный двумя платиновыми электродами, трубкой для подвода азота, трубкой, заполненной осушающим агентом, и пробкой, в которую вставляется кончик бюретки. Испытуемое вещество вносят в сосуд через трубку, расположенную с противоположной стороны по отношению к трубке-осушителю, и закрываемую притертой пробкой. Перемешивание раствора в процессе титрования осуществляют при помощи магнитной мешалки или посредством продувания высушенного азота через раствор.

Конечную точку титрования определяют амперометрически. Электрическая схема состоит из потенциометра с сопротивлением около 2000 Ом, подключенного к источнику постоянного тока с напряжением 1.5В и обеспечивающего необходимую разность потенциалов. Разность потенциалов отрегулирована таким образом, чтобы через платиновые электроды, соединенные последовательно с микроамперметром, проходил небольшой начальный ток. При прибавлении реактива стрелка микроамперметра отклоняется, но сразу же возвращается в исходное положение. В конце реакции получаемое отклонение должно быть неизменным не менее 30 с.

Йодсернистый реактив Р используют после определения его титра по воде. Используемые растворы и реактивы должны быть безводными, и должны быть приняты меры предосторожности для предотвращения воздействия на них атмосферной влаги. Йодсернистый реактив Р необходимо защищать от воздействия света и желательно хранить в емкости, снабженной автоматической бюреткой.

Имеющиеся в продаже йодсернистые реактивы часто отличаются по составу от йодсернистого реактива Р: пиридин заменен в них на другие основания. Использование таких реактивов должно быть предварительно валидировано с целью подтверждения в каждом конкретном случае, стехиометрии и отсутствия несовместимости между испытуемым веществом и реактивом.

Если нет других указаний в частной статье, используют метод А.

Метод А

Около 20 мл метанола безводного Р или растворителя, указанного в частной статье, помещают в сосуд для титрования и титруют йодсернистым реактивом Р, определяя конечную точку титрования амперометрически. Указанное количество испытуемого вещества быстро помешают в сосуд для титрования. Смесь перемешивают в течение 1 мин и снова титруют йодсернистым реактивом Р, определяя конечную точку титрования амперометрически.

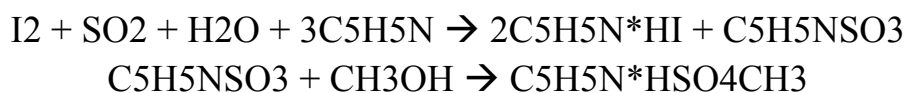
Метод В

Около 10 мл метанола безводного Р или растворителя, указанного в частной статье, помещают в сосуд для титрования и титруют йодсернистым реактивом Р, определяя конечную точку титрования амперометрически.

Затем быстро вносят в сосуд для титрования указанное количество испытуемого вещества и точно отмеренный объем йодсернистого реактива Р, взятый с избытком приблизительно на 1 мл или объем, указанный в частной статье. Сосуд закрывают пробкой, выдерживают в защищенном от света месте в течение 1 мин или в течение времени, указанного в частной статье, периодически перемешивая содержимое сосуда. Избыток йод-сернистого реактива Р титруют до первоначального значения силы тока, используя метанол безводный Р или растворитель, указанный в частной статье, к которому было прибавлено точно известное количество воды Р, эквивалентное около 2.5 г/л.

Допускается использование йодсернистого реактива (реактива К.Фишера), выпускаемого предприятиями Украины в соответствии с требованиями нормативной документации, утвержденной уполномоченными государственными органами.

Реактив К. Фишера представляет собой раствор серы диоксида, йода и пиридина в метаноле. Взаимодействие реактива с водой протекает стехиометрически по уравнениям:



Реактив К. Фишера указанного выше состава неприменим для анализа соединений, реагирующих с одним или несколькими компонентами реактива, как, например, аскорбиновая кислота, меркаптаны, сульфиды, гидрокарбонаты и карбонаты щелочных металлов, альдегиды, кетоны и др.

При определении воды в твердых веществах, нерастворимых в метаноле, тонко измельченную навеску вещества взбалтывают с метанолом, после чего

титруют реактивом Фишера. Некоторые вещества или смеси можно растворять в безводной уксусной кислоте, хлороформе, пиридине и других растворителях.

Конечную точку титрования допускается определять визуально по изменению окраски титруемой жидкости от желтой до красновато-коричневой при условии обеспечения необходимой точности. При этом необходимо проводить контрольный опыт.

Методики по USPC 2010

〈 921 〉 WATER DETERMINATION

Many Pharmacopeial articles either are hydrates or contain water in adsorbed form. As a result, the determination of the water content is important in demonstrating compliance with the Pharmacopeial standards. Generally one of the methods given below is called for in the individual monograph, depending upon the nature of the article. In rare cases, a choice is allowed between two methods. When the article contains water of hydration, the Method I (Titrimetric), the Method II (Azeotropic), or the Method III (Gravimetric) is employed, as directed in the individual monograph, and the requirement is given under the heading *Water*.

The heading *Loss on drying* (see *Loss on Drying* 〈 731 〉) is used in those cases where the loss sustained on heating may be not entirely water.

METHOD I (TITRIMETRIC)

Determine the water by *Method Ia*, unless otherwise specified in the individual monograph.

Method Ia (Direct Titration)

Principle— The titrimetric determination of water is based upon the quantitative reaction of water with an anhydrous solution of sulfur dioxide and iodine in the presence of a buffer that reacts with hydrogen ions.

In the original titrimetric solution, known as Karl Fischer Reagent, the sulfur dioxide and iodine are dissolved in pyridine and methanol. The test specimen may be titrated with the *Reagent* directly, or the analysis may be carried out by a residual titration procedure. The stoichiometry of the reaction is not exact, and the reproducibility of a determination depends upon such factors as the relative concentrations of the *Reagent* ingredients, the nature of the inert solvent used to dissolve the test specimen, and the technique used in the particular determination. Therefore, an empirically standardized technique is used in order to achieve the desired accuracy. Precision in the method is governed largely by the extent to which atmospheric moisture is excluded from the system. The titration of water is usually carried out with the use of anhydrous methanol as the solvent for the test specimen; however, other suitable solvents may be used for special or unusual test specimens.

Apparatus— Any apparatus may be used that provides for adequate exclusion of atmospheric moisture and determination of the endpoint. In the case of a colorless solution that is titrated directly, the endpoint may be observed visually as a change in color from canary yellow to amber. The reverse is observed in the case of a test specimen that is titrated residually. More commonly, however, the endpoint is determined

electrometrically with an apparatus employing a simple electrical circuit that serves to impress about 200 mV of applied potential between a pair of platinum electrodes immersed in the solution to be titrated. At the endpoint of the titration a slight excess of the reagent increases the flow of current to between 50 and 150 microamperes for 30 seconds to 30 minutes, depending upon the solution being titrated. The time is shortest for substances that dissolve in the reagent. With some automatic titrators, the abrupt change in current or potential at the endpoint serves to close a solenoid-operated valve that controls the buret delivering the titrant. Commercially available apparatus generally comprises a closed system consisting of one or two automatic burets and a tightly covered titration vessel fitted with the necessary electrodes and a magnetic stirrer. The air in the system is kept dry with a suitable desiccant, and the titration vessel may be purged by means of a stream of dry nitrogen or current of dry air.

Reagent— Prepare the Karl Fischer Reagent as follows. Add 125 g of iodine to a solution containing 670 mL of methanol and 170 mL of pyridine, and cool. Place 100 mL of pyridine in a 250-mL graduated cylinder, and, keeping the pyridine cold in an ice bath, pass in dry sulfur dioxide until the volume reaches 200 mL. Slowly add this solution, with shaking, to the cooled iodine mixture. Shake to dissolve the iodine, transfer the solution to the apparatus, and allow the solution to stand overnight before standardizing. One mL of this solution when freshly prepared is equivalent to approximately 5 mg of water, but it deteriorates gradually; therefore, standardize it within 1 hour before use, or daily if in continuous use. Protect from light while in use. Store any bulk stock of the reagent in a suitably sealed, glass-stoppered container, fully protected from light, and under refrigeration.

A commercially available, stabilized solution of Karl Fischer type reagent may be used. Commercially available reagents containing solvents or bases other than pyridine or alcohols other than methanol may be used also. These may be single solutions or reagents formed in situ by combining the components of the reagents present in two discrete solutions. The diluted *Reagent* called for in some monographs should be diluted as directed by the manufacturer. Either methanol or other suitable solvent, such as ethylene glycol monomethyl ether, may be used as the diluent.

Test Preparation— Unless otherwise specified in the individual monograph, use an accurately weighed or measured amount of the specimen under test estimated to contain 10 to 250 mg of water.

Where the specimen under test is an aerosol with propellant, store it in a freezer for not less than 2 hours, open the container, and test 10.0 mL of the well-mixed specimen. In titrating the specimen, determine the endpoint at a temperature of 10° or higher.

Where the specimen under test is capsules, use a portion of the mixed contents of not fewer than 4 capsules.

Where the specimen under test is tablets, use powder from not fewer than 4 tablets ground to a fine powder in an atmosphere of temperature and relative humidity known not to influence the results.

Where the monograph specifies that the specimen under test is hygroscopic, use a dry syringe to inject an appropriate volume of methanol, or other suitable solvent, accurately measured, into a tared container, and shake to dissolve the specimen. Using the same syringe, remove the solution from the container and transfer it to a titration vessel prepared as directed for *Procedure*. Repeat the procedure with a second portion of methanol, or other suitable solvent, accurately measured, add this washing to the titration vessel, and immediately titrate. Determine the water content, in mg, of a portion of solvent of the same total volume as that used to dissolve the specimen and to wash the container and syringe, as directed for *Standardization of Water Solution for Residual Titrations*, and subtract this value from the water content, in mg, obtained in the titration of the specimen under test. Dry the container and its closure at 100° for 3 hours, allow to cool in a desiccator, and weigh. Determine the weight of specimen tested from the difference in weight from the initial weight of the container.

Standardization of the Reagent— Place enough methanol or other suitable solvent in the titration vessel to cover the electrodes, and add sufficient *Reagent* to give the characteristic endpoint color, or 100 ± 50 microamperes of direct current at about 200 mV of applied potential.

For determination of trace amounts of water (less than 1%), sodium tartrate may be used as a convenient water reference substance. Quickly add 150 to 350 mg of sodium tartrate ($C_4H_4Na_2O_6 \cdot 2H_2O$), accurately weighed by difference, and titrate to the endpoint. The water equivalence factor F , in mg of water per mL of reagent, is given by the formula:

$$2(18.02/230.08)(W/V),$$

in which 18.02 and 230.08 are the molecular weights of water and sodium tartrate dihydrate, respectively; W is the weight, in mg, of sodium tartrate dihydrate; and V is the volume, in mL, of the *Reagent* consumed in the second titration.

For the precise determination of significant amounts of water (1% or more), use *Purified Water* as the reference substance. Quickly add between 25 and 250 mg of water, accurately weighed by difference, from a weighing pipet or from a precalibrated syringe or micropipet, the amount taken being governed by the reagent strength and the buret size, as referred to under *Volumetric Apparatus* $\langle 31 \rangle$. Titrate to the endpoint. Calculate the water equivalence factor, F , in mg of water per mL of reagent, by the formula:

$$W/V,$$

in which W is the weight, in mg, of the water; and V is the volume, in mL, of the reagent required.

Procedure— Unless otherwise specified, transfer 35 to 40 mL of methanol or other suitable solvent to the titration vessel, and titrate with the *Reagent* to the electrometric or visual endpoint to consume any moisture that may be present. (Disregard the volume consumed, since it does not enter into the calculations.) Quickly add the *Test Preparation*, mix, and again titrate with the *Reagent* to the electrometric or visual endpoint. Calculate the water content of the specimen, in mg, taken by the formula:

$$SF,$$

in which *S* is the volume, in mL, of the *Reagent* consumed in the second titration; and *F* is the water equivalence factor of the *Reagent*.

Method Ib (Residual Titration)

Principle— See the information given in the section *Principle* under *Method Ia*. In the residual titration, excess *Reagent* is added to the test specimen, sufficient time is allowed for the reaction to reach completion, and the unconsumed *Reagent* is titrated with a standard solution of water in a solvent such as methanol. The residual titration procedure is applicable generally and avoids the difficulties that may be encountered in the direct titration of substances from which the bound water is released slowly.

Apparatus, Reagent, and Test Preparation— Use *Method Ia*.

Standardization of Water Solution for Residual Titration— Prepare a *Water Solution* by diluting 2 mL of water with methanol or other suitable solvent to 1000 mL. Standardize this solution by titrating 25.0 mL with the *Reagent*, previously standardized as directed under *Standardization of the Reagent*. Calculate the water content, in mg per mL, of the *Water Solution* taken by the formula:

$$V'F/25,$$

in which *V'* is the volume of the *Reagent* consumed, and *F* is the water equivalence factor of the *Reagent*. Determine the water content of the *Water Solution* weekly, and standardize the *Reagent* against it periodically as needed.

Procedure— Where the individual monograph specifies that the water content is to be determined by *Method Ib*, transfer 35 to 40 mL of methanol or other suitable solvent to the titration vessel, and titrate with the *Reagent* to the electrometric or visual endpoint. Quickly add the *Test Preparation*, mix, and add an accurately measured excess of the *Reagent*. Allow sufficient time for the reaction to reach completion, and titrate the unconsumed *Reagent* with standardized *Water Solution* to the electrometric or visual endpoint. Calculate the water content of the specimen, in mg, taken by the formula:

$$F(X' - XR),$$

in which *F* is the water equivalence factor of the *Reagent*; *X'* is the volume, in mL, of the *Reagent* added after introduction of the specimen; *X* is the volume, in mL, of standardized

Water Solution required to neutralize the unconsumed *Reagent*; and *R* is the ratio, $V/25$ (mL *Reagent*/mL *Water Solution*), determined from the *Standardization of Water Solution for Residual Titration*.

Method 1c (Coulometric Titration)

Principle— The Karl Fischer reaction is used in the coulometric determination of water. Iodine, however, is not added in the form of a volumetric solution but is produced in an iodide-containing solution by anodic oxidation. The reaction cell usually consists of a large anode compartment and a small cathode compartment that are separated by a diaphragm. Other suitable types of reaction cells (e.g., without diaphragms) may also be used. Each compartment has a platinum electrode that conducts current through the cell. Iodine, which is produced at the anode electrode, immediately reacts with water present in the compartment. When all the water has been consumed, an excess of iodine occurs, which usually is detected electrometrically, thus indicating the endpoint. Moisture is eliminated from the system by pre-electrolysis. Changing the Karl Fischer solution after each determination is not necessary since individual determinations can be carried out in succession in the same reagent solution. A requirement for this method is that each component of the test specimen is compatible with the other components, and no side reactions take place. Samples are usually transferred into the vessel as solutions by means of injection through a septum. Gases can be introduced into the cell by means of a suitable gas inlet tube. Precision in the method is predominantly governed by the extent to which atmospheric moisture is excluded from the system; thus, the introduction of solids into the cell is not recommended, unless elaborate precautions are taken, such as working in a glove-box in an atmosphere of dry inert gas. Control of the system may be monitored by measuring the amount of baseline drift. This method is particularly suited to chemically inert substances like hydrocarbons, alcohols, and ethers. In comparison with the volumetric Karl Fischer titration, coulometry is a micro-method.

Apparatus— Any commercially available apparatus consisting of an absolutely tight system fitted with the necessary electrodes and a magnetic stirrer is appropriate. The instrument's microprocessor controls the analytical procedure and displays the results. Calibration of the instrument is not necessary, as the current consumed can be measured absolutely.

Reagent— See *Reagent* under *Method 1a*.

Test Preparation— Where the specimen is a soluble solid, dissolve an appropriate quantity, accurately weighed, in anhydrous methanol or other suitable solvents. Liquids may be used as such or as accurately prepared solutions in appropriate anhydrous solvents.

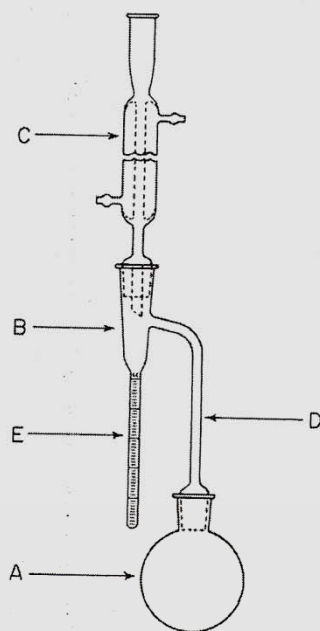
Where the specimen is an insoluble solid, the water may be extracted using a suitable

anhydrous solvent from which an appropriate quantity, accurately weighed, may be injected into the anolyte solution. Alternatively an evaporation technique may be used in which water is released and evaporated by heating the specimen in a tube in a stream of dry inert gas, this gas being then passed into the cell.

Procedure— Using a dry syringe, quickly inject the *Test Preparation*, accurately measured and estimated to contain 0.5 to 5 mg of water, or as recommended by the instrument manufacturer into the anolyte, mix, and perform the coulometric titration to the electrometric endpoint. Read the water content of the *Test Preparation* directly from the instrument's display, and calculate the percentage that is present in the substance. Perform a blank determination, and make any necessary corrections.

METHOD II (AZEOTROPIC—TOLUENE DISTILLATION)

Apparatus— Use a 500-mL glass flask *A* connected by means of a trap *B* to a reflux condenser *C* by ground glass joints (see *Figure*).



Toluene Moisture Apparatus

The critical dimensions of the parts of the apparatus are as follows. The connecting tube *D* is 9 to 11 mm in internal diameter. The trap is 235 to 240 mm in length. The condenser, if of the straight-tube type, is approximately 400 mm in length and not less than 8 mm in bore diameter. The receiving tube *E* has a 5-mL capacity, and its cylindrical portion, 146 to 156 mm in length, is graduated in 0.1-mL subdivisions, so that the error of reading is not greater than 0.05 mL for any indicated volume. The source of heat is preferably an electric heater with rheostat control or an oil bath. The upper portion of the flask and the connecting tube may be insulated.

Clean the receiving tube and the condenser with chromic acid cleansing mixture, thoroughly rinse with water, and dry in an oven. Prepare the toluene to be used by first shaking with a small quantity of water, separating the excess water, and distilling the toluene.

Procedure— Place in the dry flask a quantity of the substance, weighed accurately to the nearest centigram, which is expected to yield 2 to 4 mL of water. If the substance is of a pasty character, weigh it in a boat of metal foil of a size that will just pass through the neck of the flask. If the substance is likely to cause bumping, add enough dry, washed sand to cover the bottom of the flask, or a number of capillary melting-point tubes, about 100 mm in length, sealed at the upper end. Place about 200 mL of toluene in the flask, connect the apparatus, and fill the receiving tube *E* with toluene poured through the top of the condenser. Heat the flask gently for 15 minutes and, when the toluene begins to boil, distill at the rate of about 2 drops per second until most of the water has passed over, then increase the rate of distillation to about 4 drops per second. When the water has apparently all distilled over, rinse the inside of the condenser tube with toluene while brushing down the tube with a tube brush attached to a copper wire and saturated with toluene. Continue the distillation for 5 minutes, then remove the heat, and allow the receiving tube to cool to room temperature. If any droplets of water adhere to the walls of the receiving tube, scrub them down with a brush consisting of a rubber band wrapped around a copper wire and wetted with toluene. When the water and toluene have separated completely, read the volume of water, and calculate the percentage that was present in the substance.

METHOD III (GRAVIMETRIC)

Procedure for Chemicals— Proceed as directed in the individual monograph preparing the chemical as directed under *Loss on Drying* 〈 731 〉.

Procedure for Biologics— Proceed as directed in the individual monograph.

Procedure for Articles of Botanical Origin— Place about 10 g of the drug, prepared as directed (see *Methods of Analysis* under *Articles of Botanical Origin* 〈 561 〉) and accurately weighed, in a tared evaporating dish. Dry at 105° for 5 hours, and weigh. Continue the drying and weighing at 1-hour intervals until the difference between two successive weighings corresponds to not more than 0.25%.

Auxiliary Information— *Staff Liaison* : Gary E. Ritchie, M.Sc., Scientific Fellow

Expert Committee : (GC05) General Chapters 05

USP29–NF24 Page 2785

Pharmacopeial Forum : Volume No. 31(2) Page 517

Методики по USPC 2010.

〈 731 〉 LOSS ON DRYING

The procedure set forth in this chapter determines the amount of volatile matter of any kind that is driven off under the conditions specified. For substances appearing to contain water as the only volatile constituent, the procedure given in the chapter, *Water Determination* 〈 921 〉, is appropriate, and is specified in the individual monograph.

Mix and accurately weigh the substance to be tested, and, unless otherwise directed in the individual monograph, conduct the determination on 1 to 2 g. If the test specimen is in the form of large crystals, reduce the particle size to about 2 mm by quickly crushing. Tare a glass-stoppered, shallow weighing bottle that has been dried for 30 minutes under the same conditions to be employed in the determination. Put the test specimen in the bottle, replace the cover, and accurately weigh the bottle and the contents. By gentle, sidewise shaking, distribute the test specimen as evenly as practicable to a depth of about 5 mm generally, and not more than 10 mm in the case of bulky materials. Place the loaded bottle in the drying chamber, removing the stopper and leaving it also in the chamber. Dry the test specimen at the temperature and for the time specified in the monograph. [NOTE—The temperature specified in the monograph is to be regarded as being within the range of $\pm 2^\circ$ of the stated figure.] Upon opening the chamber, close the bottle promptly, and allow it to come to room temperature in a desiccator before weighing.

If the substance melts at a lower temperature than that specified for the determination of *Loss on drying*, maintain the bottle with its contents for 1 to 2 hours at a temperature 5° to 10° below the melting temperature, then dry at the specified temperature.

Where the specimen under test is Capsules, use a portion of the mixed contents of not fewer than 4 capsules.

Where the specimen under test is Tablets, use powder from not fewer than 4 tablets ground to a fine powder.

Where the individual monograph directs that loss on drying be determined by thermogravimetric analysis, a sensitive electrobalance is to be used.

Where drying in vacuum over a desiccant is directed in the individual monograph, a vacuum desiccator or a vacuum drying pistol, or other suitable vacuum drying apparatus, is to be used.

Where drying in a desiccator is specified, exercise particular care to ensure that the desiccant is kept fully effective by frequent replacement.

Where drying in a capillary-stoppered bottle* in vacuum is directed in the individual monograph, use a bottle or tube fitted with a stopper having a $225 \pm 25 \mu\text{m}$ diameter capillary, and maintain the heating chamber at a pressure of 5 mm or less of mercury. At the end of the heating period, admit dry air to the heating chamber, remove the bottle, and

with the capillary stopper still in place allow it to cool in a desiccator before weighing.

* Available as an "antibiotic moisture content flask" from Kontes, 1022 Spruce St., Vineland, NJ 08360-2841.

Auxiliary Information— *Staff Liaison* : Horacio N. Pappa, Ph.D., Sr. Scientist and Latin American Liaison

Expert Committee : (GC05) General Chapters 05

USP29–NF24 Page 2704

Phone Number : 1-301-816-8319

Методики по USPC 2010.

〈 645 〉 WATER CONDUCTIVITY

Electrical conductivity in water is a measure of the ion-facilitated electron flow through it. Water molecules dissociate into ions as a function of pH and temperature and result in a very predictable conductivity. Some gases, most notably carbon dioxide, readily dissolve in water and interact to form ions, which predictably affect conductivity as well as pH. For the purpose of this discussion, these ions and their resulting conductivity can be considered intrinsic to the water.

Water conductivity is also affected by the presence of extraneous ions. The extraneous ions used in modeling the conductivity specifications described below are the chloride and sodium ions. The conductivity of the ubiquitous chloride ion (at the theoretical endpoint concentration of 0.47 ppm when it was a required attribute test in *USP XXII* and earlier revisions) and the ammonium ion at the limit of 0.3 ppm represents a major portion of the allowed water impurity level. A balancing quantity of cations, such as sodium ion, is included in this allowed impurity level to maintain electroneutrality. Extraneous ions such as these may have significant impact on the water's chemical purity and suitability for use in pharmaceutical applications. The combined conductivities of the intrinsic and extraneous ions vary as a function of pH and are the basis for the conductivity specifications described in the accompanying table and used when performing *Stage 3* of the test method. Two preliminary stages are included in the test method. If the test conditions and conductivity limits are met at either of these preliminary stages, the water meets the requirements of this test. Proceeding to the third stage of the test in these circumstances is unnecessary. Only in the event of failure at the final test stage is the sample judged noncompliant with the requirements of the test.

INSTRUMENT SPECIFICATIONS AND OPERATING PARAMETERS

Water conductivity must be measured accurately using calibrated instrumentation. The conductivity cell constant, a factor used as a multiplier for the scale reading from the meter, must be known within $\pm 2\%$. The cell constant can be verified directly by using a solution of known conductivity, or indirectly by comparing the instrument reading taken with the cell in question to readings from a cell of known or certified cell constant.

Meter calibration is accomplished by replacing the conductivity cell with NIST-traceable precision resistors (accurate to $\pm 0.1\%$ of the stated value) or an equivalently accurate adjustable resistance device, such as a Wheatstone Bridge, to give a predicted instrument response. Each scale on the meter may require separate calibration prior to use. The frequency of recalibration is a function of instrument design, degree of use, etc. However, because some multiple-scale instruments have a single calibration adjustment, recalibration may be required between each use of a different scale. The instrument must have a minimum resolution of $0.1 \mu\text{S}/\text{cm}^*$ on the lowest range. Excluding the cell

accuracy, the instrument accuracy must be $\pm 0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$.

Because temperature has a substantial impact on conductivity readings of specimens at high and low temperatures, many instruments automatically correct the actual reading to display the value that theoretically would be observed at the nominal temperature of 25° . This is done using a temperature sensor in the conductivity cell probe and an algorithm in the instrument's circuitry. This temperature compensation algorithm may not be accurate. Conductivity values used in this method are nontemperature-compensated measurements. Accuracy of the temperature measurement must be $\pm 2^\circ$.

The procedure described below is designed for measuring the conductivity of *Purified Water* and *Water for Injection*. *Stage 1* of the procedure below may alternatively be performed (with the appropriate modifications to Step 1) using on-line instrumentation that has been appropriately calibrated, whose cell constants have been accurately determined, and whose temperature compensation function has been disabled. The suitability of such on-line instrumentation for quality control testing is also dependent on its location(s) in the water system. The selected instrument location(s) must reflect the quality of the water used.

PROCEDURE

Stage 1

1. Determine the temperature of the water and the conductivity of the water using a nontemperature-compensated conductivity reading. The measurement may be performed in a suitable container or as an on-line measurement.
2. Using the *Stage 1—Temperature and Conductivity Requirements* table, find the temperature value that is not greater than the measured temperature, i.e., the next lower temperature. The corresponding conductivity value on this table is the limit. [NOTE—Do not interpolate.]
3. If the measured conductivity is not greater than the table value, the water meets the requirements of the test for conductivity. If the conductivity is higher than the table value, proceed with *Stage 2*.

Stage 1—Temperature and Conductivity Requirements
(for nontemperature-compensated conductivity measurements only)

Temperature	Conductivity Requirement ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
0	0.6
5	0.8
10	0.9
15	1.0

20	1.1
25	1.3
30	1.4
35	1.5
40	1.7
45	1.8
50	1.9
55	2.1
60	2.2
65	2.4
70	2.5
75	2.7
80	2.7
85	2.7
90	2.7
95	2.9
100	3.1

Stage 2

4. Transfer a sufficient amount of water (100 mL or more) to a suitable container, and stir the test specimen. Adjust the temperature, if necessary, and, while maintaining it at $25 \pm 1^\circ$, begin vigorously agitating the test specimen while periodically observing the conductivity. When the change in conductivity (due to uptake of atmospheric carbon dioxide) is less than a net of $0.1 \mu\text{S/cm}$ per 5 minutes, note the conductivity.
5. If the conductivity is not greater than $2.1 \mu\text{S/cm}$, the water meets the requirements of the test for conductivity. If the conductivity is greater than $2.1 \mu\text{S/cm}$, proceed with *Stage 3*.

Stage 3

6. Perform this test within approximately 5 minutes of the conductivity determination in Step 5, while maintaining the sample temperature at $25 \pm 1^\circ$. Add a saturated potassium chloride solution to the same water sample (0.3 mL per 100 mL of the test specimen), and determine the pH to the nearest 0.1 pH unit, as directed under *pH* $\langle 791 \rangle$.
7. Referring to the *Stage 3—pH and Conductivity Requirements* table, determine the conductivity limit at the measured pH value. If the measured conductivity in Step 4 is not greater than the conductivity requirements for the pH determined in Step 6, the water meets the requirements of the test for conductivity. If either the measured conductivity is greater than this value or the pH is outside the range of 5.0 to 7.0 , the water does not meet the requirements of the test for conductivity.

Stage 3—pH and Conductivity Requirements
(for atmosphere- and temperature-equilibrated samples only)

pH	Conductivity Requirement ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.4
6.2	2.5
6.3	2.4
6.4	2.3
6.5	2.2
6.6	2.1
6.7	2.6
6.8	3.1
6.9	3.8
7.0	4.6

* $\mu\text{S}/\text{cm}$ (microsiemens per centimeter) = $\mu\text{mho}/\text{cm}$ = reciprocal of megohm-cm.

Auxiliary Information— *Staff Liaison* : Gary E. Ritchie, M.Sc., Scientific Fellow

Expert Committee : (PW05) Pharmaceutical Waters 05

USP29–NF24 Page 2653

Pharmacopeial Forum : Volume No. 30(4) Page 1380

Phone Number : 1-301-816-8353

Методики по British Pharmacopoeia 2007

Browse: British Pharmacopoeia 2007
 British Pharmacopoeia Volume IV
 Appendices
 Appendix IX C. Determination of Water

Appendix IX C. Determination of Water

Use Method IA unless otherwise directed.

Method I

(Ph. Eur. method 2.5.12)

Apparatus The titration vessel, of about 60 ml capacity, is fitted with 2 platinum electrodes, a nitrogen inlet tube, a stopper which accommodates the burette tip, and a vent-tube protected by a desiccant. The substance to be examined is introduced through a side-arm which can be closed by a ground stopper. Stirring is effected magnetically or by means of a stream of dried nitrogen passed through the solution during the titration.

The end-point is determined by amperometry. A suitable circuit consists of a potentiometer of about 2000 Ω connected across a 1.5 V battery to supply a variable potential. This potential is adjusted so that an initial low current passes through the platinum electrodes connected in series with a microammeter. On adding the reagent, the needle of the microammeter shows a deflection but returns immediately to its starting position. At the end of the reaction, a deflection is obtained which persists for not less than 30 s.

Use the *Karl Fischer reagent VS* after determination of the water equivalent (Appendix I B). The reagents and solutions used must be kept anhydrous and precautions must be taken throughout to prevent exposure to atmospheric moisture. The *Karl Fischer reagent VS* is protected from light, preferably stored in a bottle to which is fitted an automatic burette.

The composition of commercially available iodosulphurous reagents often differs from that of Karl Fischer reagent VS (iodosulphurous reagent R) by the replacement of pyridine with various other basic compounds. The use of these reagents must previously be validated, in order to verify, in each individual case, the stoichiometry and the absence of incompatibility between the substance under test and the reagent (General Notices Part II 1.1. General Statements).

Method IA Unless otherwise prescribed, add about 20 ml of *anhydrous methanol R* or the solvent prescribed in the monograph to the titration vessel and titrate to the amperometric end-point with the *Karl Fischer reagent VS*. Quickly transfer the prescribed amount of the substance to be examined to the titration vessel. Stir for 1 min and titrate again to the amperometric end-point using *Karl Fischer reagent VS*.

Method IB Add about 10 ml of *anhydrous methanol R* or the solvent prescribed in the monograph to the titration vessel and titrate to the amperometric end-point with *Karl Fischer reagent VS*. Quickly transfer the prescribed amount of the substance to be examined in a suitable state of division followed by an accurately measured volume of *Karl Fischer reagent VS*, sufficient to give an excess of about 1 ml or the volume prescribed in the monograph. Allow the stoppered flask to stand protected from light for 1 min or the time prescribed in the monograph, stirring from time to time. Titrate the excess of *Karl Fischer reagent VS* until the initial low current is again obtained, using *anhydrous methanol R* or the solvent prescribed in the monograph, to which has been added an accurately known amount of *water R* equivalent to about 2.5 g/l.

Method II Determination of water by distillation

(Ph. Eur. method 2.2.13)

Apparatus The apparatus (see Figure 2.2.13.-1) consists of a glass flask (A) connected by

a tube (D) to a cylindrical tube (B) fitted with a graduated receiving tube (E) and reflux condenser (C). The receiving tube (E) is graduated in 0.1 ml. The source of heat is preferably an electric heater with rheostat control or an oil bath. The upper portion of the flask and the connecting tube may be insulated.

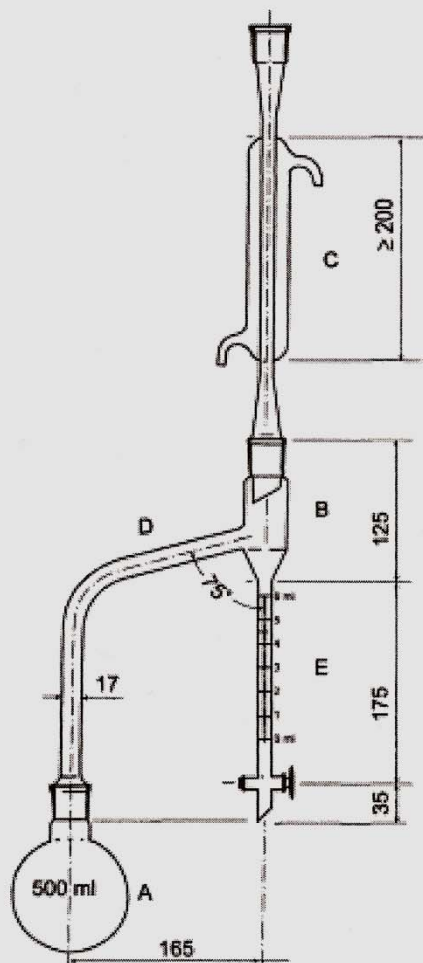


Figure 2.2.13-1. – Apparatus for the determination of water by distillation

Dimensions in millimetres

Method Clean the receiving tube and the condenser of the apparatus, thoroughly rinse with water, and dry.

Introduce 200 ml of *toluene R* and about 2 ml of *water R* into the dry flask. Distil for 2 h, then allow to cool for about 30 min and read the water volume to the nearest 0.05 ml. Place in the flask a quantity of the substance, weighed with an accuracy of 1 per cent, expected to give about 2 ml to 3 ml of water. If the substance has a pasty consistency, weigh it in a boat of metal foil. Add a few pieces of porous material and heat the flask gently for 15 min. When the toluene begins to boil, distil at the rate of about two drops per second until most of the water has distilled over, then increase the rate of distillation to about four drops per second. When the water has all distilled over, rinse the inside of the condenser tube with *toluene R*. Continue the distillation for 5 min, remove the heat, allow the receiving tube to cool to room temperature and dislodge any droplets of water which adhere to the walls of the receiving tube. When the water and toluene have completely separated, read the volume of water and calculate the content present in the substance as millilitre per kilogram, using the formula:

$$\frac{1000 (n_2 - n_1)}{m}$$

- m = the mass in grams of the substance to be examined,
- n_1 = the number of millilitres of water obtained in the first distillation,
- n_2 = the total number of millilitres of water obtained in the 2 distillations.

Method III (Coulometric Titration)

(Ph. Eur. method 2.5.32)

Principle The coulometric titration of water is based upon the quantitative reaction of water with sulphur dioxide and iodine in an anhydrous medium in the presence of a base with sufficient buffering capacity. In contrast to the volumetric method described under (2.5.12), iodine is produced electrochemically in the reaction cell by oxidation of iodide. The iodine produced at the anode reacts immediately with the water and the sulphur dioxide contained in the reaction cell. The amount of water in the substance is directly proportional to the quantity of electricity up until the titration end-point. When all of the water in the cell has been consumed, the end-point is reached and thus an excess of iodine appears. 1 mole of iodine corresponds to 1 mole of water, a quantity of electricity of 10.71 C corresponds to 1 mg of water.

Moisture is eliminated from the system by pre-electrolysis. Individual determinations can be carried out successively in the same reagent solution, under the following conditions:

- each component of the test mixture is compatible with the other components,
- no other reactions take place,
- the volume and the water capacity of the electrolyte reagent are sufficient.

Coulometric titration is restricted to the quantitative determination of small amounts of water, a range of 10 µg up to 10 mg of water is recommended.

Accuracy and precision of the method are predominantly governed by the extent to which atmospheric moisture is excluded from the system. Control of the system must be monitored by measuring the amount of baseline drift.

Apparatus The apparatus consists of a reaction cell, electrodes and magnetic stirrer. The reaction cell consists of a large anode compartment and a smaller cathode compartment. Depending on the design of the electrode, both compartments can be separated by a diaphragm. Each compartment contains a platinum electrode. Liquid or solubilised samples are introduced through a septum, using a syringe. Alternatively, an evaporation technique may be used in which the sample is heated in a tube (oven) and the water is evaporated and carried into the cell by means of a stream of dry inert gas. The introduction of solid samples into the cell should in general be avoided. However, if it has to be done it is effected through a sealable port; appropriate precautions must be taken to avoid the introduction of moisture from air, such as working in a glove box in an atmosphere of dry inert gas. The analytical procedure is controlled by a suitable electronic device, which also displays the results.

Method Fill the compartments of the reaction cell with *electrolyte reagent for the micro determination of water R* according to the manufacturer's instructions and perform the coulometric titration to a stable end-point. Introduce the prescribed amount of the substance to be examined into the reaction cell, stir for 30 s, if not otherwise indicated in the monograph, and titrate again to a stable end-point. In case an oven is used, the prescribed sample amount is introduced into the tube and heated. After evaporation of the water from the sample into the titration cell, the titration is started. Read the value from the instrument's output and

calculate if necessary the percentage or amount of water that is present in the substance. When appropriate to the type of sample and the sample preparation, perform a blank titration.

Verification of the accuracy Between two successive sample titrations, introduce an accurately weighed amount of water in the same order of magnitude as the amount of water in the sample, either as *water R* or in the form of *standard solution for the micro determination of water R*, and perform the coulometric titration. The recovery rate is within the range from 97.5 per cent to 102.5 per cent for an addition of 1000 µg of H₂O and in the range from 90.0 per cent to 110.0 per cent for the addition of 100 µg of H₂O.

Методики по British Pharmacopoeia 2007

Browse: British Pharmacopoeia 2007
British Pharmacopoeia Volume IV
Appendices
Appendix IX D. Determination of Loss on Drying

Appendix IX D. Determination of Loss on Drying

(Ph. Eur. method 2.2.32)

Loss on drying is the loss of weight expressed as % w/w.

Method Place the prescribed quantity of the substance to be examined in a weighing bottle previously dried under the conditions prescribed for the substance to be examined. Dry the substance to constant mass or for the prescribed time by one of the following procedures. Where the drying temperature is indicated by a single value rather than a range, drying is carried out at the prescribed temperature $\pm 2^\circ\text{C}$.

- a) "in a desiccator": the drying is carried out over *diphosphorus pentoxide R* at atmospheric pressure and at room temperature;
- b) "in vacuo": the drying is carried out over *diphosphorus pentoxide R*, at a pressure of 1.5 kPa to 2.5 kPa at room temperature;
- c) "in vacuo within a specified temperature range": the drying is carried out over *diphosphorus pentoxide R*, at a pressure of 1.5 kPa to 2.5 kPa within the temperature range prescribed in the monograph;
- d) "in an oven within a specified temperature range": the drying is carried out in an oven within the temperature range prescribed in the monograph;
- e) "under high vacuum": the drying is carried out over *diphosphorus pentoxide R* at a pressure not exceeding 0.1 kPa, at the temperature prescribed in the monograph.

If other conditions are prescribed, the procedure to be used is described in full in the monograph.

3.3АНЯТИЕ №2а

Тема: “Общие методы фармакопейного анализа. Определение температуры плавления”.

Важным показателем качества субстанций является температура плавления. Это объясняется тем, что наличие примесей и даже оптическая чистота действующего вещества субстанции может повлиять на температуру фазового перехода субстанции. Также характерную температуру плавления имеют соли некоторых веществ, например пикриновой кислоты, что позволяет идентифицировать вещества. Для определения летучих веществ и воды в ГФ XII приведены 4 метода: капиллярный, открытый капиллярный, каплепадения, мгновенного плавления.

3.1.МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ

3.1.1.Самоподготовка к занятию.

3.1.1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- методику определения температуры плавления капиллярным методом;
- методику определения температуры плавления открытым капиллярным методом;
- методику определения температуры плавления методом мгновенного плавления;
- методику определения температуры плавления методом каплепадения;
- каковы основные отличия данных методов;
- для каких объектов применим каждый из них.

3.1.1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы.

3.1.1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

1.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003. – С. 104-105

2.Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учебное пособие/Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Компанцева Е.В., Куль И.Я., Лукьянчикова Г.И., Саушкина А.С., Тираспольская С.Г./под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск, 2003. – С. 28-35

3.Государственная фармакопея РФ XII/”Издательство ”Научный центр экспертизы средств медицинского применения”, 2008.

4.Государственная фармакопея СССР, 11-е изд. Вып. 1. Общие методы анализа.- М.: Медицина, 1987.- С. 176-179.

5.Общие методы фармацевтического анализа. / Ситуационные задачи по фармацевтической химии для студентов 3-5 курсов. – Пятигорск: ПятГФА, 2000. – С. 10-14.

Б) Дополнительная:

1.Саушкина А.С. Сборник задач по фармацевтической химии. / Под ред. В.Г. Беликова. – Пятигорск: Изд-во ПятГФА, 2003. – С. 8-12.

3.1.1.4. Контрольные вопросы:

См. билеты входного контроля.

3.1.1.5. Обучающие задачи:

См.: Саушкина А.С. Сборник задач ... – С. 8-16.

3.1.2.Работа на занятии.

3.1.2.1.Объекты исследования:

- Верапамила гидрохлорид;
- димедрол;
- кофеин;
- левомецитин;
- новокаина гидрохлорид;
- теofilлин; анестезин;
- кислота аскорбиновая;
- кислота никотиновая;
- парацетамол;
- фурацилин;
- дибазол;
- ланолин безводный.

3.1.2.2.Цель занятия:

3.1.2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- правила пользования ФС;
- требования ГФ по выполнению определения температуры плавления различными методами;
- особенности данных методов, их отличия и объекты исследования.

3.1.2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- подготавливать капилляры к определению температуры плавления;
- подготовка прибора ПТП к определению температуры плавления;
- точно соблюдать процедуру испытания образца по данному показателю согласно требованиям ГФ и ФС;
- проводить расчет;
- определять температуру плавления согласно требованиям ГФ XI и ГФ XII;
- делать заключение о качестве исследуемого лекарственного вещества по показателю «Температура плавления».

3.1.2.3.План занятия:

- Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля (приложение №2);
 - по тестовым заданиям (приложение №1);
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
- Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
- Распределение индивидуальных заданий.
- Самостоятельная работа студентов и оформление протоколов.
- Итоговый контроль.

3.1.2.4.Самостоятельная работа студентов:

Выполнить определение температуры плавления образца субстанции, оформить отчет и протокол анализа.

Подготовка описания проведения анализа в соответствии с требованиями ФС или ГФ Х.

Подготовка Протокола анализа в соответствии с требованиями ГФ Х или ФС.

3.1.2.5.Итоговый контроль:

Оформленный студентом протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

3.2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

Общие методы фармакопейного анализа. Определение температуры плавления.

Температура плавления – это температура, при которой вещество переходит из твердого состояния в жидкое. При температуре плавления вещество может находиться как в жидком, так и в твёрдом состоянии. При подведении дополнительного тепла вещество перейдёт в жидкое состояние, а температура не будет меняться, пока всё вещество в рассматриваемой системе не расплавится. При отведении лишнего тепла (охлаждении) вещество будет переходить в твёрдое состояние (застывать) и, пока оно не застынет полностью, температура не изменится. Температура плавления и температура кипения считаются важными физическими свойствами вещества.

В фармацевтической химии температуру плавления используют для подтверждения подлинности вещества, причем может определяться, как температура плавления самого вещества (чаще для кристаллических веществ с четкой температурой фазового перехода), так и температура плавления солей с некоторыми кислотами (например, пикриновой).

Согласно ГФ XI за температуру плавления принимают интервал между появлением первой капли жидкости и окончательным переходом вещества в жидкое состояние, причем этот интервал не должен превышать 2°C (если иное не указано в частной фармакопейной статье). Если вещество разлагается при определении температуры плавления, в частной фармакопейной статье приводится пометка (с разложением). Однако ГФ XII вводит некоторые изменения в это понятие – за температуру плавления принимают последнюю температуру, при которой все вещество переходит в жидкое состояние. В частных фармакопейных статьях приводится интервал, в который должно входить полученное значение. Помимо разницы в понятиях, ГФ XII введены новые методы определения температуры плавления. Рассмотрим подробнее различные методы определения температуры плавления по обоим фармакопеям. ГФ XI и ГФ XII приводят по четыре методики определения температуры плавления в зависимости от различных факторов.

Классификация методов по объектам

Объект	ГФ XI	ГФ XII
Твердые вещества, растираемые в порошок	Метод 1 Метод 1a	Метод 1 (капиллярный метод) Метод 3 (мгновенного плавления)
Твердые вещества, не растираемые в порошок	Метод 2 Метод 3	Метод 2 (открытый капиллярный) Метод 4 (каплепадения)

Необходимо отметить соответствие методик двух фармакопей. Метод 1 по ГФ XI соответствует методу 1 ГФ XII, метод 3 ГФ XI - методу 4 ГФ XII. Метод мгновенного плавления не был включен в ГФ XI.

Метрологические характеристики методов

Показатель	ГФ XI			ГФ XII			
	Метод 1	Метод 2	Метод 3	Капиллярный	Открытый капиллярный	Мгновенного плавления	Каплепадения
Объекты	Растираемые в порошок	Не растираемые в порошок		Растираемые в порошок	Не растираемые в порошок	Растираемые в порошок	Не растираемые в порошок
Количество определений	Не менее 2			Не менее 2	Не менее 5	Не менее 2	Не менее 3
Отклонение между определениями	$\pm 1^{\circ}\text{C}$			$\pm 1^{\circ}\text{C}$	Не указано	Рассчитывают по разности	$\pm 3^{\circ}\text{C}$
Количество вещества	Слой не менее 3 мм	Слой не менее 10 мм	Заполняют чашечку	слой не менее 1 мм	Слой не менее 10 мм	Не определено	Заполняют чашечку прибора
Подготовка вещества	Сушат при 100°C 2 часа или на серной кислотой 24 ч	Выдерживают при 0°C 1-2 ч	Нет	Сушат при 100°C 2 часа, или над силикагелем в вакууме, или на серной кислотой 24 ч	нет	Высушивание над силикагелем в вакууме	Указано в ФС

3.3.ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА №1 ПО ТЕМЕ №2а

Тема: «*Определение температуры плавления*».

Цель работы: освоить способы определения температуры плавления.

Самостоятельная подготовка: изучить методики проведения испытаний по показателю «Температура плавления».

Объекты исследования: Согласно указаниям преподавателя.

Оборудование: прибор для определения температуры плавления, эксикатор, шкаф для высушивания.

Посуда: бюксы, капилляры, ступки.

Нормативная документация:

1. Государственная фармакопея РФ XII/”Издательство ”Научный центр экспертизы средств медицинского применения”, 2008.
2. Государственная фармакопея XI, в.1. – М.: Медицина, 1987.

Задание 1. *Определение воды и летучих веществ*

№ п/п	Вещество	НД	Значение
1	Верапамила гидрохлорид	ФС 42-0224-07	От 140 до 144 °С (метод 1)
2	Димедрол	ФС 42-0232-07	От 167 до 172 °С
3	Кофеин	ФС 42-0248-07	От 235 до 238 °С. Предварительно высушивают при 80 °С до постоянной массы
4	Левомецитин	ФС 42-0250-07	От 149 до 153 °С
5	Новокаина гидрохлорид	ФС 42-0265-07	От 154 до 158 °С
6	Теofilлин	ФС 42-0279-07	От 270 до 274 °С
7	Анестезин	ГФ X, ст 55	От 89 до 91,5 °С
8	Кислота аскорбиновая	ГФ X, ст 6	190-193 °С с разложением. Скорость подъема 5 °С/мин. Предварительно сушат при 60 °С 2 часа.
9	Кислота никотиновая	ГФ X, ст 19	234-238 °С
10	Парацетамол	ГФ X, ст 505	168-172 °С (в пределах 3 °С)
11	Фурацилин	ГФ X, ст. 295	230-236 °С (с разложением, метод 1 а)
12	Дибазол	ГФ X, ст. 212	182-186 °С (в пределах 3 °С)
13	Ланолин безводный	ГФ X, ст. 373	36-42 °С

Ход работы

А). В начале занятия каждый студент получает задание и подготавливает субстанцию для испытания по показателю температура плавления. Для заданий 1, 2, 4-7, 9-10 подготовка заключается в следующем:

1. Растереть вещество в ступке в мелкий порошок;
2. Полученный порошок поместить в бюкс и высушить при температуре 100°C в течение 2 часов.
3. После высушивания остудить пробу в эксикаторе.

Для заданий 3 и 8 подготовка вещества проводится аналогично, но высушивание проводят при температуре, указанной в соответствующей ФС. Ланолин безводный не требует подготовки для определения температуры плавления.

Б). Далее проводят определение температуры плавления с использованием прибора согласно указанной выше нормативной документации. Порядок проведения работ:

1. Приготовить капилляр с веществом, температуру плавления которого определяется. С этой целью для заданий 1- 12 запаивают капилляр с одной стороны и набивают вещество до образования слоя около 3-6 мм. Слой уплотняют, бросая капилляр в стеклянную трубку длиной около 50 см. До начала проведения испытания капилляры с веществом хранят в эксикаторе. Для каждого вещества готовят 3-4 капилляра.
2. Перед началом работы прибор включают за 30 минут для обеспечения стабильной работы и подъема температуры до уровня ниже предполагаемой температуры плавления на 10°C .
3. Устанавливают капилляр с веществом в прибор и регулируют подъем температуры так, чтобы он составлял
 - Для веществ с температурой плавления ниже $100^{\circ}\text{C} - 1^{\circ}\text{C}$ в минуту (задание 7, 13).
 - Для веществ с температурой плавления от 100°C до $150^{\circ}\text{C} - 1^{\circ}\text{C} - 1,5^{\circ}\text{C}$ в минуту (задание 1, 4).
 - Для веществ с температурой плавления выше $150^{\circ}\text{C} - 1,5^{\circ}\text{C} - 2^{\circ}\text{C}$ в минуту (задание 2, 3, 5, 9, 10, 12).
 - Для неустойчивых при нагревании веществ – $2,5^{\circ}\text{C} - 3^{\circ}\text{C}$ в минуту (задание 8, 11).
4. Проводят измерение температуры плавления. Для заданий 1-6 измеряют температуру при которой вещество полностью переходит в жидкое состояние. Для заданий 7-13 измеряют температуру начала плавления вещества и температуру, при которой весь слой вещества переходит в жидкое состояние.

5. Испытание повторяют со следующим капилляром. Разница при определении температуры не должна превышать 1°C . В ином случае повторяют определение с оставшимися капиллярами, пока не получат 2 значения.

6. Рассчитывают температуру плавления (для заданий 1-6) как среднее арифметическое между двумя результатами. Для заданий 7-13 рассчитывают начало и конец диапазона как среднее арифметическое полученных значений.

7. Дать заключение о качестве лекарственного вещества по показателям описание и температура плавления. При вынесении заключения о качестве субстанции необходимо учитывать требования нормативной документации, согласно которой проводился анализ. Следует обратить особое внимание на разницу требований ГФ XI и ГФ XII.

Результаты лабораторной работы оформить в виде отчета с приложением протокола исследования. Протокол заполняется согласно утвержденной формуле. Не допускается исключение строк, граф и других частей установленной формы.

В отчете обязательно указать:

1. Подробную методику проведения испытания.
2. Необходимые расчеты.
3. Требования НД.
4. Результаты испытания.
5. Выводы по каждому испытанию и итоговый вывод о качестве субстанции.

Тестовые задания по фармацевтической химии по теме №2а

«Общие методы фармакопейного анализа. Определение температуры плавления»

1. В ГФ XI приведены все методики определения температуры плавления, кроме:

- А) капиллярный;
- Б) открытый капиллярный;
- В) мгновенного плавления;
- Г) каплепадения.

2. Капиллярный метод применим для веществ:

- А) магния сульфат;
- Б) сера осажденная;
- В) ланолин;
- Г) парафин.

3. Открытый капиллярный метод применим для веществ:

- А) магния сульфат;
- Б) сера осажденная;
- В) ланолин;
- Г) никеля нитрат.

4. Количество параллелей для определения температуры плавления (согласно ГФ XI):

- А) 2;
- Б) 3;
- В) 4;
- Г) 5.

5. Количество параллелей для определения температуры плавления для метода мгновенного плавления (согласно ГФ XII):

- А) 2;
- Б) 3;
- В) 4;
- Г) 5.

6. Количество параллелей для определения температуры плавления для метода каплепадения (согласно ГФ XII):

- А) 2;
- Б) 3;
- В) 4;
- Г) 5.

7. Какова допустимая разница между двумя определениями для капиллярного метода, °С:

- А) 0,5;
- Б) 1;
- В) 2;
- Г) 5.

8. Допустимый интервал для начала и окончания плавления согласно ГФ XI составляет, °С:

- А) 1;
- Б) 2;
- В) 3;
- Г) 4.

9. Какова скорость подъема температуры для веществ с ожидаемым значением этого показателя ниже 100°С:

- А) до 1°С в минуту;
- Б) от 1°С до 1,5°С;
- В) от 1,5°С до 2°С;
- Г) от 2°С до 2,5°С;.

10. Какова скорость подъема температуры для веществ с ожидаемым значением этого показателя от 100°С до 150°С:

- А) до 1°С в минуту;
- Б) от 1°С до 1,5°С;
- В) от 1,5°С до 2°С;
- Г) от 2°С до 2,5°С;.

11. Какова скорость подъема температуры для веществ с ожидаемым значением этого показателя выше 150°С:

- А) до 1°С в минуту;
- Б) от 1°С до 1,5°С;

- В) от 1,5°C до 2°C;
- Г) от 2°C до 2,5°C;.

12. Какова скорость подъема температуры для неустойчивых веществ:

- А) до 1°C в минуту;
- Б) от 1°C до 1,5°C;
- В) от 1,5°C до 2°C;
- Г) от 2°C до 2,5°C;.

13. Какое вещество используют в качестве теплоносителя для образцов с температурой плавления ниже 80°C:

- А) вода;
- Б) серная кислота;
- В) раствор калия сульфата в серной кислоте
- Г) соляная кислота.

14. Какое вещество используют в качестве теплоносителя для образцов с температурой плавления от 80°C до 260°C:

- А) вода;
- Б) серная кислота;
- В) раствор калия сульфата в серной кислоте
- Г) соляная кислота.

15. Какое вещество используют в качестве теплоносителя для образцов с температурой плавления выше 260°C:

- А) вода;
- Б) серная кислота;
- В) раствор калия сульфата в серной кислоте
- Г) соляная кислота.

16. Какова длина капилляра для прибора ПТП:

- А) 10 см;
- Б) 15 см;
- В) 20 см;
- Г) 25 см;
- Д) 30 см.

БИЛЕТЫ ПО ТЕМЕ № 2а

БИЛЕТ 1

- 1.Какие методы определения температуры плавления включены в ГФ XI?
- 2.Дайте определение температуре плавления согласно ГФ XI.

БИЛЕТ 2

- 1.Какие методы определения температуры плавления включены в ГФ XII?
- 2.Дайте определение температуре плавления согласно ГФ XII.

БИЛЕТ 3

- 1.Как проводят испытание температуры плавления капиллярным методом?
- 2.В чем принципиальная разница требований к температуре плавления фармакопей 11 и 12 издания?

БИЛЕТ 4

- 1.Как проводят испытание температуры плавления открытым капиллярным методом?
- 2.Какова допустимая погрешность между двумя определениями для капиллярного метода?

БИЛЕТ 5

- 1.Как проводят испытание температуры плавления методом мгновенного плавления?
- 2.Каково количество параллелей для разных методов определения температуры плавлений согласно ГФ XII?

БИЛЕТ 6

- 1.Как проводят испытание температуры плавления методом каплепадения?
- 2.Как проводят подготовку субстанций к испытанию по показателю «Температура плавления» для капиллярного метода и метода мгновенного плавления?

БИЛЕТ 7

- 1.Для каких веществ возможно определить температуру плавления капиллярным методом? Приведите примеры.
- 2.Как проводят подготовку субстанций к испытанию по показателю «Температура плавления» для открытого капиллярного метода и метода каплепадения?

БИЛЕТ 8

1. Для каких веществ возможно определить температуру плавления открытым капиллярным методом? Приведите примеры.
2. Какие вещества могут использоваться в качестве теплоносителей в приборе для определения температуры плавления капиллярным методом?

БИЛЕТ 9

1. Для каких веществ возможно определить температуру плавления методом мгновенного плавления? Приведите примеры.
2. Каковы скорости подъема температуры при определении температуры плавления капиллярным методом в зависимости от ожидаемого значения?

БИЛЕТ 10

1. Для каких веществ возможно определить температуру плавления методом каплепадения? Приведите примеры.
2. Что обозначает примечание с разложением при определении температуры плавления? Чем отличается методика определения температуры плавления таких веществ?

Методики определения температуры плавления по ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕ УКРАИНЫ.

2.2.14. ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕНИЯ – КАПИЛЛЯРНЫЙ МЕТОД

Температура плавления, определенная капиллярным методом, представляет собой температуру, при которой последняя твердая частичка уплотненного столбика вещества в капиллярной трубке переходит в жидкую фазу.

Если нет других указаний в частной статье, тот же прибор и методику применяют для определения других показателей, таких как образование мениска или диапазона плавления, характеризующих поведение вещества при плавлении.

Прибор. Составными частями прибора являются:

- подходящий стеклянный сосуд, содержащий жидкость (например, воду, вазелиновое или силиконовое масло), используемый в качестве бани и оснащенный подходящим устройством для нагрева;
- подходящее устройство для перемешивания, обеспечивающее однородность температуры внутри бани;
- подходящий термометр с меткой погружения и ценой деления не более 0,5 °C. Разность между верхним и нижним делениями термометра в области измеряемой температуры – не более 100 °C;
- запаянные с одного конца капиллярные трубки из бесцелочного прочного стекла, диаметром от 0,9 мм до 1,1 мм и толщиной стенок от 0,10 мм до 0,15 мм.

Методика. Если нет других указаний в частной статье, тонкоизмельченное в порошок вещество сушат в вакууме (2.2.32, способ b) над силикагелем безводным Р в течение 24 ч. Достаточное количество вещества помещают в капиллярную трубку до получения уплотненного столбика высотой от 4 мм до 6 мм. Повышают температуру бани приблизительно на 10 °C ниже предполагаемой температуры плавления и затем продолжают нагревание со скоростью около 1 °C в мин. Когда температура достигнет значения на 5 °C ниже предполагаемой температуры плавления, помещают капиллярную трубку в прибор. При использовании прибора, описанного выше, капиллярную трубку погружают в баню так, чтобы ее запаянный конец находился на уровне центра шарика термометра, метка погружения которого находится на уровне поверхности жидкости. Отмечают температуру, при которой последняя твердая частичка перейдет в жидкую фазу.

Калибровка прибора. Для калибровки прибора используют стандартные вещества Всемирной

организации здравоохранения или другие подходящие вещества, пригодные для этих целей.

N

Капиллярный метод применяют для определения температуры плавления твердых веществ, легко превращаемых в порошок.

Необходимое уплотнение вещества при заполнении капиллярной трубки можно получить, если ее несколько раз бросить запаянным концом вниз в стеклянную трубку длиной не менее 1,0 м, поставленную вертикально на твердую поверхность.

Проводят не менее двух определений. За температуру плавления принимают среднее значение. Расхождение между определениями не должно превышать 1 °C.

Допускается применение других приборов, использующих капиллярный метод, если показано, что точность и правильность измерений будут не хуже, чем в случае применения прибора, описанного выше.

Весь процесс плавления протекает в течение определенного промежутка времени и определенного интервала температур: началом плавления – появлением первой капли жидкости и концом плавления (температурой плавления) – полным переходом вещества в жидкое состояние. Этот интервал температур, называемый диапазоном плавления, не должен превышать 2 °C, если нет других указаний в частной статье.

Целый ряд органических соединений при плавлении разлагается (происходит резкое изменение внешнего вида вещества, например вспенивание). Такую температуру называют температурой разложения. Она в значительной мере зависит от скорости нагрева, поэтому при определении температуры разложения в частных статьях указывают скорость нагрева.

Наряду с определением температуры плавления, если нет других указаний в частной статье, прибор и методику, описанные в этом разделе, применяют для определения диапазона плавления или температуры разложения.

2.2.15. ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕНИЯ – ОТКРЫТЫЙ КАПИЛЛЯРНЫЙ МЕТОД

Для некоторых веществ определяют температуру разжижения, называемую обычно температурой плавления. Определение проводят следующим методом.

Используют стеклянную капиллярную трубку, открытую с обоих концов, длиной около 80 мм, наружным диаметром от 1.4 мм до 1.5 мм и внутренним диаметром от 1.0 мм до 1.2 мм.

Вещество, предварительно обработанное, как указано в частной статье, помещают в каждую из пяти капиллярных трубок в количестве, достаточном для формирования в каждой трубке столбика высотой около 10 мм. Трубки оставляют на определенное время при температуре, указанной в частной статье.

Прикрепляют одну из капиллярных трубок к термометру с ценой деления 0.2 °C таким образом, чтобы вещество находилось в непосредственной близости к шарiku термометра.

Термометр с прикрепленной капиллярной трубкой помещают в стакан так, чтобы расстояние между дном стакана и нижней частью шарика термометра составляло 1 см. Стакан наполняют водой так, чтобы высота слоя составляла 5 см. Повышают температуру воды со скоростью 1 °C в мин.

За температуру плавления принимают температуру, при которой вещество начинает подниматься по капиллярной трубке.

Повторяют эту операцию с четырьмя другими капиллярными трубками и рассчитывают результат как среднее из пяти показаний.

N

Открытый капиллярный метод применяют для веществ, имеющих аморфную структуру, не растапливающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды, таких как жиры, воск, парафин, вазелин, смолы. В тех случаях, когда столбик вещества не поднимается в капилляре, за температуру плавления принимают температуру, при которой столбик вещества в капилляре становится прозрачным.

2.2.16. ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕНИЯ – МЕТОД МГНОВЕННОГО ПЛАВЛЕНИЯ

Температуру плавления по этому методу рассчитывают по формуле:

$$\frac{t_1+t_2}{2},$$

где:

t_1 — первая температура,

t_2 — вторая температура, определяемые в условиях, приведенных ниже.

Прибор. Прибор состоит из металлического блока, изготовленного из материала, обладающего высокой теплопроводностью и не взаимодействующего с испытуемым веществом, например, из латуни. Верхняя поверхность блока должна быть плоской и тщательно отполированной. Блок равномерно нагревают по всей массе газовой горелкой с микрорегулировкой или электрическим нагревателем с тонкой регулировкой. Блок имеет достаточно широкую цилиндрическую полость для размещения термометра, столбик ртути которого должен находиться в одном и том же положении как при калибровке, так и при определении температуры плавления испытуемого вещества. Цилиндрическая полость размещена параллельно отполированной верхней поверхности блока и на расстоянии около 3 мм от нее. Прибор калибруют, используя подходящие вещества с известной температурой плавления.

Методика. Блок быстро нагревают до температуры на 10 °C ниже предполагаемой температуры плавления и затем устанавливают скорость нагрева около 1 °C в мин. Несколько частичек тонкоизмельченного в порошок вещества, высушенного в вакууме (2.2.32, способ b) над силикагелем безводным Р в течение 24 ч, бросают через равные промежутки времени на поверхность блока в непосредственной близости от шарика термометра, очищая поверхность после каждого испытания. Записывают температуру t_1 , при которой вещество плавится мгновенно при соприкосновении с металлом. Останавливают нагрев. Во время охлаждения через равные промежутки времени бросают несколько частичек вещества на поверхность блока, очищая ее после каждого испытания. Записывают температуру t_2 , при которой вещество прекращает мгновенно плавиться при соприкосновении с металлом.

Калибровка прибора. Для калибровки прибора используют стандартные вещества Всемирной организации здравоохранения или другие подходящие вещества, пригодные для этих целей.

N

Метод мгновенного плавления применяют для твердых веществ, легко превращаемых в порошок.

2.2.17. ТЕМПЕРАТУРА КАПЛЕПАДЕНИЯ

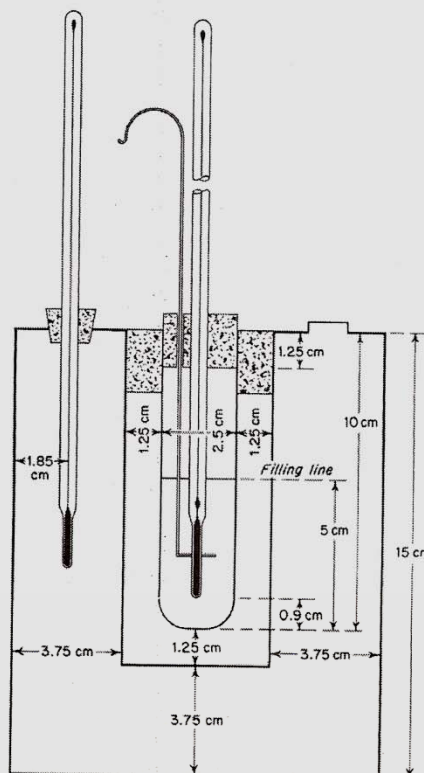
Температура каплепадения представляет собой температуру, при которой в условиях, приведенных ниже, первая капля расплавленного испытуемого вещества падает из чашечки.

Методики по USPC 2010

〈 651 〉 CONGEALING TEMPERATURE

The temperature at which a substance passes from the liquid to the solid state upon cooling is a useful index to purity if heat is liberated when the solidification takes place, provided that any impurities present dissolve in the liquid only, and not in the solid. Pure substances have a well-defined freezing point, but mixtures generally freeze over a range of temperatures. For many mixtures, the congealing temperature, as determined by strict adherence to the following empirical methods, is a useful index of purity. The method for determining congealing temperatures set forth here is applicable to substances that melt between -20° and 150° , the range of the thermometer used in the bath. The congealing temperature is the maximum point (or lacking a maximum, the point of inflection) in the temperature-time curve.

Apparatus— Assemble an apparatus similar to that *illustrated*,



Congealing Temperature Apparatus

in which the container for the substance is a 25- × 100-mm test tube. This is provided with a suitable, short-range thermometer suspended in the center, and a wire stirrer, about 30 cm long, bent at its lower end into a horizontal loop around the thermometer. Use a thermometer having a range not exceeding 30° , graduated in 0.1° divisions, and calibrated for, but not used at, 76-mm immersion. A suitable series of thermometers, covering a range from -20° to $+150^{\circ}$, is available as the ASTM E1 series 89C through 96C. Other temperature-measuring devices may be used if they are validated for this

procedure (see *Thermometers* (21)). Dimensions should be within $\pm 20\%$ of those given in the illustration.

The specimen container is supported, by means of a cork, in a suitable water-tight cylinder about 50 mm in internal diameter and 11 cm in length. The cylinder, in turn, is supported in a suitable bath sufficient to provide not less than a 37-mm layer surrounding the sides and bottom of the cylinder. The outside bath is provided with a suitable thermometer.

Procedure— Melt the substance, if a solid, at a temperature not exceeding 20° above its expected congealing point, and pour it into the test tube to a height of 50 to 57 mm.

Assemble the apparatus with the bulb of the test tube thermometer immersed halfway between the top and bottom of the specimen in the test tube. Fill the bath to about 12 mm from the top of the tube with suitable fluid at a temperature 4° to 5° below the expected congealing point.

In case the substance is a liquid at room temperature, carry out the determination using a bath temperature about 15° below the expected congealing point.

When the test specimen has cooled to about 5° above its expected congealing point, adjust the bath to a temperature 7° to 8° below the expected congealing point. Stir the specimen continuously during the remainder of the test by moving the loop up and down between the top and bottom of the specimen, at a regular rate of 20 complete cycles per minute.

Congelation frequently may be induced by rubbing the inner walls of the test tube with the thermometer, or by introducing a small fragment of the previously congealed substance. Pronounced supercooling may cause deviation from the normal pattern of temperature changes. If the latter occurs, repeat the test, introducing small particles of the material under test in solid form at 1° intervals as the temperature approaches the expected congealing point.

Record the reading of the test tube thermometer every 30 seconds. Continue stirring only so long as the temperature is gradually falling, stopping when the temperature becomes constant or starts to rise slightly. Continue recording the temperature in the test tube every 30 seconds for at least 3 minutes after the temperature again begins to fall after remaining constant.

The average of not less than four consecutive readings that lie within a range of 0.2° constitutes the congealing temperature. These readings lie about a point of inflection or a maximum, in the temperature-time curve, that occurs after the temperature becomes constant or starts to rise and before it again begins to fall. The average to the nearest 0.1° is the congealing temperature.

Методики по British Pharmacopoeia 2007

Browse: British Pharmacopoeia 2007
British Pharmacopoeia Volume IV
Appendices
Appendix V A. Determination of Melting Point

Appendix V A. Determination of Melting Point**Method I**

(Ph. Eur. method 2.2.14)

The melting point determined by the capillary method is the temperature at which the last solid particle of a compact column of a substance in a tube passes into the liquid phase.

When prescribed in the monograph, the same apparatus and method are used for the determination of other factors, such as meniscus formation or melting range, that characterise the melting behaviour of a substance.

Apparatus The apparatus consists of:

- a suitable glass vessel containing a liquid bath (for example, water, liquid paraffin or silicone oil) and fitted with a suitable means of heating,
- a suitable means of stirring, ensuring uniformity of temperature within the bath,
- a suitable thermometer with graduation at not more than 0.5 °C intervals and provided with an immersion mark. The range of the thermometer is not more than 100 °C,
- alkali-free hard-glass capillary tubes of internal diameter 0.9 mm to 1.1 mm with a wall 0.10 mm to 0.15 mm thick and sealed at one end.

Method Unless otherwise prescribed, dry the finely powdered substance *in vacuo* and over *anhydrous silica gel R* for 24 h. Introduce a sufficient quantity into a capillary tube to give a compact column 4 mm to 6 mm in height. Raise the temperature of the bath to about 10 °C below the presumed melting point and then adjust the rate of heating to about 1 °C/min. When the temperature is 5 °C below the presumed melting point, correctly introduce the capillary tube into the instrument. For the apparatus described above, immerse the capillary tube so that the closed end is near the centre of the bulb of the thermometer, the immersion mark of which is at the level of the surface of the liquid. Record the temperature at which the last particle passes into the liquid phase.

Calibration of the apparatus The apparatus may be calibrated using melting point reference substances such as those of the World Health Organisation or other appropriate substances.

Method II

(No Ph. Eur. equivalent method)

Apparatus

- (a) A glass heating vessel of suitable construction and capacity containing one of the following, or another suitable liquid, to a height of not less than 14 cm.
 - (i) A liquid paraffin of sufficiently high boiling point.
 - (ii) A silicone fluid of sufficiently high boiling point.
 - (iii) Water.
- (b) A suitable stirring device capable of rapidly mixing the liquid.
- (c) An accurately standardised thermometer suitable for the substance being examined complying with the requirements of British Standard 1365:1990 (Specification for short-range short-stem thermometers) for thermometers designated by one of the following Schedule Marks.

Schedule mark at each (max)	Range °C	Graduated	Diameter of stem mm	Overall length mm
SA 55C/80	-10 to 55	0.5°	5.5 to 8	200
SA 105C/80	45 to 105	0.5°	5.5 to 8	200
SA 155C/80	95 to 155	0.5°	5.5 to 8	200
SA 205C/80	145 to 205	0.5°	5.5 to 8	200
SA 225C/80	195 to 255	0.5°	5.5 to 8	200
SA 305C/80	245 to 305	0.5°	5.5 to 8	200
SA 360C/80	295 to 360	0.5°	5.5 to 8	200

(d) Thin-walled capillary glass tubes of hard glass, closed at one end, with a wall thickness of 0.10 to 0.15 mm, at least 12 cm in length and of internal diameter 0.9 to 1.1 mm. The tubes should preferably be kept sealed at both ends and cut as required.

Method Dry a small quantity of the finely powdered substance at a temperature considerably below its melting point or at a pressure of 2 kPa over a suitable desiccant, unless otherwise directed. Transfer a portion to a dry capillary tube and pack the powder by tapping on a hard surface so as to form a tightly packed column 4 to 6 mm in height. Heat a suitable liquid in the heating vessel and regulate the rate of rise of temperature, prior to the introduction of the capillary tube, to 3° per minute, unless otherwise directed, stirring constantly. When the temperature reaches 10° below the lowest figure of the range for the substance being tested, adjust the height of the thermometer so that the immersion mark is at the level of the surface of the liquid and insert the capillary tube so that the closed end is near the middle of the bulb of the thermometer. Note the temperature at which the liquefaction of the substance occurs, which is indicated by the formation of a definite meniscus or, for substances that decompose, the temperature at which frothing begins. Correct the observed temperature for any error in the calibration of the thermometer and for the difference, if any, between the temperature of the emergent stem of the thermometer and the temperature of the emergent stem under the conditions of standardisation of the thermometer. The temperature of the emergent stem is determined by placing the bulb of a second thermometer in contact with the emergent stem at a point approximately midway along the mercury thread in the emergent stem.

The correction to be applied is given by the following equation:

$$t_c = 0.00016n(t_s - t_d)$$

where t_c = correction to be added to the observed temperature of the melting point,
 t_s = mean temperature of the emergent column when standardised,
 t_d = mean temperature of the emergent column at the observed melting point,
 n = number of °C over which the exposed column extends.

The corrected temperature is regarded as the melting point of the substance. When the melting point in the monograph is expressed as a range, the melting point of the substance being tested must fall within that range.

Method III

(Ph. Eur. method 2.2.17)

The drop point is the temperature at which the first drop of the melting substance to be examined falls from a cup under defined conditions.

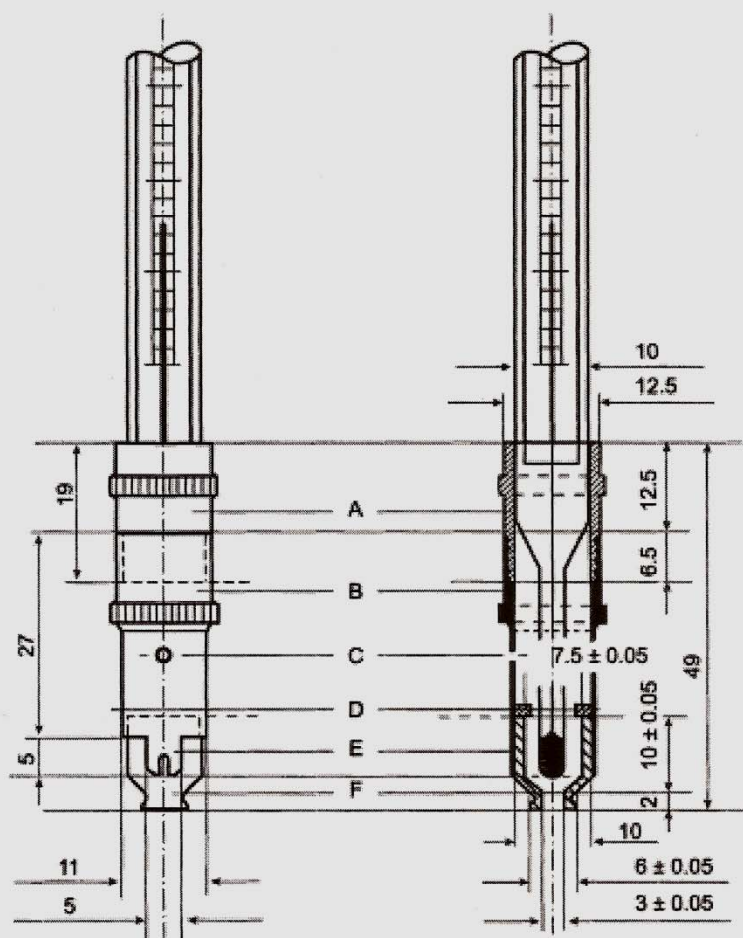


Figure 2.2.17.-1. – Apparatus for the determination of drop point
Dimensions in millimetres

Apparatus The apparatus (see Figure 2.2.17.-1) consists of 2 metal sheaths (A) and (B) screwed together. Sheath (A) is fixed to a mercury thermometer. A metal cup (F) is loosely fixed to the lower part of sheath (B) by means of 2 tightening bands (E). Fixed supports (D) 2 mm long determine the exact position of the cup in addition to which they are used to centre the thermometer. A hole (C) pierced in the wall of sheath (B) is used to balance the pressure. The draining surface of the cup must be flat and the edges of the outflow orifice must be at right angles to it. The lower part of the mercury thermometer has the form and size shown in the Figure; it covers a range from 0 °C to 110 °C and on its scale a distance of 1 mm represents a difference of 1 °C. The mercury reservoir of the thermometer has a diameter of 3.5 ± 0.2 mm and a height of 6.0 ± 0.3 mm. The apparatus is placed in the axis of a tube about 200 mm long and with an external diameter of about 40 mm. It is fixed to the test-tube by means of a stopper through which the thermometer passes, and is provided with a side groove. The opening of the cup is placed about 15 mm from the bottom of the test-tube. The whole device is immersed in a beaker with a capacity of about 1 litre, filled with water. The bottom of the test-tube is placed about 25 mm from the bottom of the beaker. The water level reaches the upper part of sheath (A). A stirrer is used to ensure that the temperature of the

water remains uniform.

Method Fill the cup to the brim with the substance to be examined, without melting it, unless otherwise prescribed. Remove the excess substance at the 2 ends of the cup with a spatula. When sheaths (A) and (B) have been assembled press the cup into its housing in sheath (B) until it touches the supports. Remove with a spatula the substance pushed out by the thermometer. Place the apparatus in the water-bath as described above. Heat the water-bath and when the temperature is at about 10 °C below the presumed drop point, adjust the heating rate to about 1 °C/min. Note the temperature at the fall of the first drop. Carry out at least 3 determinations, each time with a fresh sample of the substance. The difference between the readings must not exceed 3 °C. The mean of three readings is the drop point of the substance.

Method IV

(Ph. Eur. method 2.2.15)

For certain substances, the following method is used to determine the melting point (also referred to as slip point and rising melting point when determined by this method).

Use glass capillary tubes open at both ends, about 80 mm long, having an external diameter of 1.4 mm to 1.5 mm and an internal diameter of 1.0 mm to 1.2 mm.

Introduce into each of 5 capillary tubes a sufficient amount of the substance, previously treated as described, to form in each tube a column about 10 mm high and allow the tubes to stand for the appropriate time and at the prescribed temperature.

Unless otherwise prescribed, substances with a waxy consistency are carefully and completely melted on a water-bath before introduction into the capillary tubes. Allow the tubes to stand at 2-8 °C for 2 h.

Attach one of the tubes to a thermometer graduated in 0.5 °C so that the substance is close to the bulb of the thermometer. Introduce the thermometer with the attached tube into a beaker so that the distance between the bottom of the beaker and the lower part of the bulb of the thermometer is 1 cm. Fill the beaker with water to a depth of 5 cm. Increase the temperature of the water gradually at a rate of 1 °C/min.

The temperature at which the substance begins to rise in the capillary tube is regarded as the melting point.

Repeat the operation with the other 4 capillary tubes and calculate the result as the mean of the 5 readings.

Method V

(Ph. Eur. method 2.2.16)

The instantaneous melting point is calculated using the expression:

$$\frac{t_1 + t_2}{2}$$

in which t_1 is the first temperature and t_2 the second temperature read under the conditions stated below.

Apparatus The apparatus consists of a metal block resistant to the substance to be examined, of good heat-conducting capacity, such as brass, with a carefully polished plane upper surface. The block is uniformly heated throughout its mass by means of a micro-adjustable gas heater or an electric heating device with fine adjustment. The block has a cylindrical cavity, wide enough to accommodate a thermometer, which should be maintained with the mercury column in the same position during the calibration of the apparatus and the determination of the melting point of the substance to be examined. The cylindrical cavity is parallel to the upper polished surface of the block and about 3 mm from it. The apparatus is

calibrated using appropriate substances of known melting point.

Method Heat the block at a suitably rapid rate to a temperature about 10 °C below the presumed melting temperature, then adjust the heating rate to about 1 °C/min. At regular intervals drop a few particles of powdered and, where appropriate, dried substance, prepared as for the capillary tube method, onto the block in the vicinity of the thermometer bulb, cleaning the surface after each test. Record the temperature t_1 at which the substance melts instantaneously for the first time in contact with the metal. Stop the heating. During cooling drop a few particles of the substance at regular intervals on the block, cleaning the surface after each test. Record the temperature t_2 at which the substance ceases to melt instantaneously when it comes in contact with the metal

Calibration of the apparatus The apparatus may be calibrated using melting point reference substances such as those of the World Health Organisation or other appropriate substances.

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

4. ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕНИЯ (ОФС 42-0034-07)

Температурой плавления называют температуру, при которой происходит переход вещества из твердого состояния в жидкое.

Для определения температуры плавления в зависимости от физических свойств вещества применяют капиллярный метод, открытый капиллярный метод, метод мгновенного плавления и метод каплепадения. Для твердых веществ, легко превращаемых в порошок, применяют методы 1 и 3. Для аморфных веществ, не растирающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды (таких как жиры, воск, парафин, вазелин, смолы) – методы 2 и 4.

Для веществ, неустойчивых при нагревании, определяют температуру разложения. Температурой разложения называют температуру, при которой происходит резкое изменение физического состояния вещества (вспенивание) при нагревании.

Для определения температуры плавления используют описанные ниже приборы. Для калибровки приборов используют подходящие для этих целей стандартные вещества, имеющие температуру плавления, близкую к температуре плавления испытуемого вещества.

1. Капиллярный метод

Температура плавления, определенная капиллярным методом, представляет собой температуру, при которой последняя твердая частичка уплотненного столбика вещества в капиллярной трубке переходит в жидкую фазу.

Прибор 1. Составными частями прибора являются:

- стеклянный сосуд, содержащий жидкость (например, воду, вазелиновое или силиконовое масло), используемый в качестве бани и оснащенный подходящим устройством для нагрева. Жидкость в бане следует выбирать в зависимости от требуемой температуры;
- устройство для перемешивания, обеспечивающее однородность температуры внутри бани;
- подходящий термометр с ценой деления не более 0,5 °С. Разность между верхним и нижним делениями термометра в области измеряемой температуры – не более 100 °С;
- запаянные с одного конца капиллярные трубки из нейтрального прочного стекла диаметром от 0,9 до 1,1 мм и толщиной стенок от 0,10 до 0,15 мм.

Прибор 2. Составными частями прибора являются:

- круглодонная колба из термостойкого стекла вместимостью от 100 до 150 мл; длина горла колбы 20 см; диаметр горла – от 3 до 4 см;
- пробирка из термостойкого стекла, вставленная в колбу и отстоящая от дна колбы на расстоянии 1 см; диаметр пробирки – от 2 до 2,5 см;
- термометр ртутный стеклянный укороченный с ценой деления 0,5 °С,

вставленный во внутреннюю пробирку так, чтобы конец его отстоял от дна пробирки на 1 см;

- источник нагрева (газовая горелка, электрический обогрев);
- капиллярные трубки.

Колбу наполняют на $\frac{3}{4}$ объема соответствующей жидкостью: вазелиновое масло или жидкие силиконы; серная кислота концентрированная для веществ с температурой плавления от 80 до 260 °С; раствор калия сульфата в серной кислоте концентрированной 3:7 (по массе) – для веществ с температурой плавления выше 260 °С; дистиллированная вода – для веществ с температурой плавления ниже 80 °С.

Примечания

1. Стекланные трубки, из которых вытягивают капилляры, должны быть вымыты и высушены.

2. При приготовлении раствора калия сульфата в серной кислоте концентрированной смесь кипятят в течение 5 мин при энергичном перемешивании. При недостаточном перемешивании могут образоваться два слоя, в результате чего может произойти закипание смеси, приводящее к взрыву.

Прибор 3. Прибор для определения температуры плавления с диапазоном измерений в пределах от 20 до 360 °С с электрическим обогревом (ПТП).

Составными частями прибора являются:

- основание с щитком управления и номограммой;
- стеклянный блок-нагреватель, обогрев которого осуществляется константановой проволокой, навитой бифилярно;
- оптическое приспособление;
- приспособление для установки термометра;
- приспособление для установки капилляров;
- термометр укороченный с ценой деления 0,5 °С;
- источник нагрева (электрический обогрев);
- капиллярные трубки длиной 20 см.

Допускается применение других приборов, использующих капиллярный метод, если точность и правильность измерений будут не хуже, чем в случае применения приборов, описанных выше.

Методика. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье, тонкоизмельченное в порошок вещество сушат при температуре от 100 до 105 °С в течение 2 ч, или в эксикаторе над серной кислотой в течение 24 ч, или в вакууме над безводным силикагелем в течение 24 ч.

Достаточное количество вещества помещают в капиллярную трубку до получения уплотненного столбика высотой от 4 до 6 мм. Необходимое уплотнение вещества при заполнении капиллярной трубки можно получить, если ее несколько раз бросить запаянным концом вниз в стеклянную трубку длиной не менее 1 м, поставленную вертикально на твердую поверхность. Капиллярную трубку с веществом сохраняют до начала определения в эксикаторе.

Повышают температуру в бане (приборе) приблизительно на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления и затем продолжают нагревание со скоростью около 1 °С в мин. Когда температура достигнет значения на 5-10 °С ниже предполагаемой температуры плавления, помещают

капиллярную трубку в прибор так, чтобы ее запаянный конец находился на уровне центра шарика термометра.

Продолжают нагревание со скоростью:

- для устойчивых при нагревании веществ при определении температуры плавления ниже 100 °С – со скоростью от 0,5 до 1 °С в 1 мин;
- при определении температуры плавления от 100 до 150 °С – от 1 до 1,5 °С в 1 мин;
- при определении температуры плавления выше 150 °С – от 1,5 до 2 °С в 1 мин;
- для неустойчивых при нагревании веществ – от 2,5 до 3,5 °С в 1 мин.

Отмечают температуру, при которой последняя твердая частичка перейдет в жидкую фазу.

Проводят не менее двух определений. За температуру плавления принимают среднее значение. Расхождение между определениями не должно превышать 1 °С.

Примечание. Во время определения температуры плавления колба и пробирка должны быть открыты.

2. Открытый капиллярный метод

Используют стеклянную капиллярную трубку, открытую с обоих концов, длиной около 80 мм, наружным диаметром от 1,4 до 1,5 мм и внутренним диаметром от 1,0 до 1,2 мм.

Вещество, предварительно обработанное, как указано в частной фармакопейной статье, помещают и каждую из пяти капиллярных трубок в количестве, достаточном для формирования в каждой трубке столбика высотой около 10 мм. Трубки оставляют на определенное время при температуре, указанной в частной фармакопейной статье.

Прикрепляют одну из капиллярных трубок к термометру с ценой деления 0,2 °С таким образом, чтобы вещество находилось в непосредственной близости к шарика термометра.

Термометр с прикрепленной капиллярной трубкой помещают в стакан так, чтобы расстояние между дном стакана и нижней частью шарика термометра составляло 1 см. Стакан наполняют водой до высоты слоя 5 см.

Повышают температуру воды со скоростью 1 °С в мин.

За температуру плавления принимают температуру, при которой вещество начинает подниматься по капиллярной трубке. В тех случаях, когда столбик вещества не поднимается в капилляре, за температуру плавления принимают температуру, при которой столбик вещества в капилляре становится прозрачным.

Повторяют эту операцию с четырьмя другими капиллярными трубками и рассчитывают результат как среднее из пяти показаний.

3. Метод мгновенного плавления

Прибор. Прибор состоит из металлического блока, изготовленного из материала, обладающего высокой теплопроводностью и не взаимодействующего с испытуемым веществом, например, из латуни. Верхняя поверхность блока

должна быть плоской и тщательно отполированной. Блок равномерно нагревают по всей массе газовой горелкой с микрорегулировкой или электрическим нагревателем с тонкой регулировкой. Блок имеет достаточно широкую цилиндрическую полость для размещения термометра, столбик ртути которого должен находиться в одном и том же положении как при калибровке, так и при определении температуры плавления испытуемого вещества. Цилиндрическая полость размещена параллельно отполированной верхней поверхности блока на расстоянии около 3 мм от нее.

Методика. Блок быстро нагревают до температуры на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления и затем устанавливают скорость нагрева около 1 °С в мин. Несколько частичек тонкоизмельченного в порошок вещества, высушенного в вакууме над безводным силикагелем в течение 24 ч, бросают через равные промежутки времени на поверхность блока в непосредственной близости от шарика термометра, очищая поверхность после каждого испытания. Записывают температуру t_1 , при которой вещество плавится мгновенно при соприкосновении с металлом. Останавливают нагрев. Во время охлаждения через равные промежутки времени бросают несколько частичек вещества на поверхность блока, очищая ее после каждого испытания. Записывают температуру t_2 , при которой вещество прекращает мгновенно плавиться при соприкосновении с металлом.

Температуру плавления ($T_{\text{пл.}}$) рассчитывают по формуле:

$$T_{\text{пл.}} = \frac{t_1 + t_2}{2},$$

где: t_1 – первое значение температуры;
 t_2 – второе значение температуры.

4. Метод каплепадения

В данном методе определяют температуру, при которой в условиях, приведенных ниже, первая капля расплавленного испытуемого вещества падает из чашечки.

Прибор. Прибор состоит из двух металлических гильз (А и Б), соединенных посредством резьбы. Гильза (А) прикреплена к ртутному термометру. В нижней части гильзы (Б) с помощью двух уплотнителей (Г) свободно закреплена металлическая чашечка (Д). Точное положение чашечки определяется фиксаторами (Е) длиной 2 мм, которые используются также для центровки термометра. Отверстие (В) в стенке гильзы (Б) предназначено для выравнивания давления. Отводящая поверхность чашечки должна быть плоской, а края выходного отверстия – под прямым углом к поверхности. Нижняя часть ртутного термометра имеет форму и размер, как показано на рис. 4.1; термометр градуирован от 0 до 110 °С и расстояние на шкале в 1 мм соответствует разности температур в 1 °С. Ртутный шарик термометра имеет диаметр $(3,5 \pm 0,2)$ мм и высоту $(6,0 \pm 0,3)$ мм.

Прибор устанавливают по оси пробирки длиной около 200 мм и наружным диаметром около 40 мм.

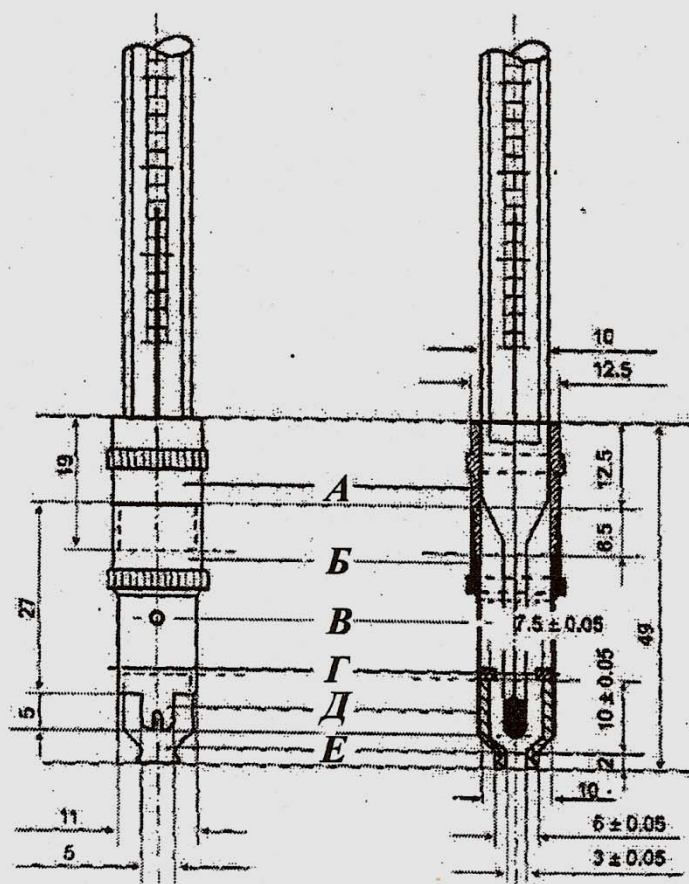


Рис. 4.1. Прибор для определения температуры каплепадения
Размеры приведены в миллиметрах

Прибор прикрепляют к пробирке с помощью пробки, в которую вставлен термометр и которая имеет боковую прорезь. Отверстие чашечки должно находиться на расстоянии около 15 мм от дна пробирки. Все устройство погружают в стакан вместимостью около 1 л, заполненный водой. Дно пробирки должно находиться на расстоянии около 25 мм от дна стакана. Уровень воды должен достигать верхней части гильзы (А). Для равномерного распределения температуры в стакане используют мешалку.

Методика. Заполняют чашечку до краев нерасплавленным испытуемым веществом, если нет других указаний в частной фармакопейной статье. Избыток вещества удаляют с обеих сторон шпателем. После соединения гильз (А) и (Б) проталкивают чашечку внутрь на ее место в гильзе (Б) до упора. Удаляют шпателем вещество, выдавленное термометром. Прибор помещают в водяную баню, как описано выше. Водяную баню нагревают до температуры примерно на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления и устанавливают скорость нагрева около 1 °С в минуту. Отмечают температуру падения первой капли. Проводят не менее трех определений, каждый раз с новым образцом вещества. Разность между показаниями не должна превышать 3 °С. Рассчитывают среднее из полученных значений.

4.3 АНЯТИЕ № 3

Тема: “Общие методы анализа лекарственных препаратов. Определение золы, остатка после прокаливания”.

Зола представляет собой остаток неорганических веществ, получаемый после сжигания образца и последующего прокаливания остатка до постоянной массы. Определение золы проводят как для оценки качества лекарственных препаратов (сульфатная зола), так и лекарственного растительного сырья (общая зола, зола нерастворимая в хлористоводородной кислоте). Превышение норм, указанных в НД обычно свидетельствует о загрязнении лекарственного средства минеральной примесью.

4.1. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ

4.1.1. Самоподготовка к занятию

4.1.1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- источники появления примесей в лекарственных препаратах и лекарственном растительном сырье;
- каким целям соответствует каждая из рекомендуемых ГФ методик определения золы;
- методику определения сульфатной золы;
- методику определения общей золы;
- методику определения золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте;

4.1.1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- лекционный материал по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы.

4.1.1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003. – С. 105-106
2. Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учебное пособие/Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Компанцева Е.В., Куль И.Я., Лукьянчикова

Г.И., Саушкина А.С., Тираспольская С.Г./под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск, 2003. – С. 36-41

3. Государственная фармакопея РФ XII/”Издательство ”Научный центр экспертизы средств медицинского применения”, 2008. – С. 115

4. Государственная фармакопея СССР, 11-е изд. Вып. 2. Общие методы анализа.- М.: Медицина, 1987.- С. 24-25.

Б) Дополнительная:

1. Саушкина А.С. Сборник задач по фармацевтической химии: Учеб. пособие по фармац. химии для студентов фармац. вузов и фармац. фак. мед. вузов. / Под ред. В.Г. Беликова. – Пятигорск: Изд-во ПятГФА, 2003. – С. 16-23.

2. Химический анализ лекарственных растений: Учеб. пособие для фармац. вузов. / Ладыгина Е.Я., Сафронич Л.Н., Отряшенкова В.Э. и др. // Под ред. Гринкевич Н.И., Сафронич Л.Н. – М.: Высш. шк., 1983. – С. 172-174.

4.1.1.4. Контрольные вопросы:

См. билеты входного контроля (приложение №1).

4.1.1.5. Обучающие задачи:

Саушкина А.С. Сборник задач по фармацевтической химии: Учеб. пособие по фармац. химии для студентов фармац. вузов и фармац. фак. мед. вузов. / Под ред. В.Г. Беликова. – Пятигорск: Изд-во ПятГФА, 2003. – С. 16-23.

4.1.2. Работа на занятии.

4.1.2.1. Объекты исследования:

См. Лабораторную работу по теме 3.

4.1.2.2. Цель занятия:

4.1.2.2.1. В процессе занятия студент должен изучить и закрепить следующие знания:

- причины отклонений в величине зольного остатка по сравнению с естественной зольностью;
- какие методы определения золы включены в ГФ XI;
- специфику каждого метода определения зольного остатка;
- для каких объектов выполняются определения общей золы и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте;
- с какой целью проводится определение сульфатной золы;
- почему в сульфатной золе сохраняются все тяжелые металлы, в отличие от золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте;

4.1.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- прокалывать тигель до постоянной массы;
- сжигать анализируемый образец, на открытом огне под тягой;
- сжигать анализируемый образец с концентрированной серной кислотой под тягой;
- обрабатывать зольный остаток кислотой хлористоводородной;
- промывать зольный остаток водой до отрицательной реакции на хлорид-ион;
- проводить расчет содержания золы общей, сульфатной и нерастворимой в кислоте хлористоводородной;
- выполнять расчеты по определению плотности.

4.1.2.3. План занятия:

- Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля (**приложение №1**);
 - по тестовым заданиям (**приложение №2**);
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач (**приложение №3**).
- Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
- Распределение индивидуальных заданий.
- Самостоятельная работа студентов и оформление протоколов.
- Итоговый контроль.

4.1.2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Выполнить определение золы общей для травы зверобоя или листьев мяты (по указанию преподавателя) или другого ЛРС;

Задание 2. Оформить отчет и протокол анализа.

Задание 3. Провести сравнительный анализ методик определения золы в лекарственных веществах (ЛРС) по фармакопеям мира (по заданию преподавателя) (смотрите приложение №4,5,6).

4.1.2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

4.2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

4.2.1. Определение золы

Золей называют остаток, который образуется в результате сгорания органического вещества. При этом следует различать:

- остаток после сгорания веществ, которые не должны давать минерального (зольного) остатка; количество такого остатка не должно превышать определённого максимального предела, указанного в НД;
- золу, получающуюся при сгорании веществ, которые в соответствии с составом должны давать минеральный остаток, в этом случае его содержание регламентируется НД.

Зольность фармацевтических препаратов определяется в соответствии с общей статьёй ГФ XI, ч. 2 «Определение золы» и частными случаями или статьями **«Определение золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте»** и **«Определение сульфатной золы»**.

Показателем чистоты лекарственных средств является также **потеря в массе при прокаливании**, которая регламентируется частными ФС. Например, потеря в массе при прокаливании магния окиси не должна превышать 50%, натрия гидрокарбоната-36,6%.

Определение золы проводят в предварительно прокалённом и точно взвешенном фарфоровом (платиновом) тигле. Тигли прокаливают в электрической муфельной печи при тех же условиях, при которых будет прокаливаться исследуемое лекарственное средство. Тигель с помощью щипцов помещают в муфельную печь для прокаливания (температура указана в частных ФС) на 25-30 минут, затем вынимают, дают остыть на листе асбеста (или гранитной пластинке) после чего переносят в эксикатор. Последний закрывают крышкой спустя 1-2 мин, иначе при охлаждении в эксикаторе создаётся разрежение и крышку трудно будет открыть. Затем эксикатор помещают на 15-20 мин, рядом с аналитическими весами, чтобы тигель принял температуру весов, и взвешивание было правильным. После взвешивания тигля на аналитических весах, его снова прокаливают 15-20 мин., охлаждают в эксикаторе и повторяют взвешивание. Если результат последнего взвешивания будет отличаться от предыдущего не более чем $\pm 0,0002$ г, считают, что тигель доведён до постоянной массы.

4.2.1.1. Определение золы и остатка после прокаливания лекарственных средств

Испытание основано на получении зольного остатка образующегося при сгорании органических веществ или остатка от прокаливания неорганических и элементоорганических соединений.

Методика. Около 1 г лекарственного средства или 3-5 г измельчённого лекарственного растительного сырья (точная масса) помещают в предварительно подготовленный тигель, равномерно распределяя вещество тонким слоем по его дну. Тигель с навеской осторожно нагревают на электрической плитке, давая сначала веществу сгореть или улетучиться при возможно более низкой температуре. В этих же условиях продолжают сжигание оставшихся частиц до состояния угля, а после того, как обуглившиеся частицы сгорят почти полностью, нагревание усиливают. При неполном сгорании частиц угля остаток охлаждают, смачивают водой или насыщенным раствором аммония нитрата, выпаривают на водяной бане и остаток прокаливают. В случае необходимости такую операцию повторяют несколько раз.

Прокаливание ведут при слабом «красном» калении (около 500 С) до постоянной массы, избегая сплавления золы и спекания её со стенками тигля. По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

Если при повторном взвешивании разница в массе не будет превышать 0,0005 г, сжигание прекращают, так как достигнута постоянная масса. При большем расхождении двух очередных взвешиваний прокаливание повторяют.

Расчёт содержания (%) золы проводят по формуле:

$$X = \frac{(m_n - m_t) \cdot 100}{m},$$

где: m - масса лекарственного вещества, взятая для сжигания, г;
 m_n - результат последнего взвешивания после прокаливания, г;
 m_t - масса тигля, г.

Примечание

1. Определение проводят при постепенном увеличении температуры, т.к. при быстром повышении температуры может произойти сплавление золы и её спекание со стенками тигля, что затрудняет доступ воздуха к частицам угля, покрытых золой и задерживает их полное сгорание. При высокой температуре может произойти частичный выброс вещества из тигля.
2. Озоление угля ускоряют смачиванием (после охлаждения) водой или насыщенным раствором аммония нитрата, которые способствуют окислению частичек угля.
3. При наличии в препарате кристаллизационной воды его сначала высушивают при 100 - 105 С, а затем проводят прокаливание.

4. В эксикатор предварительно помещают концентрированную серную кислоту или кальция оксид (прокалённый) как водопоглощающие средства.

4.2.1.2. Определение золы, нерастворимой в кислоте хлористоводородной

Такое испытание обычно проводят с растительными объектами, которые содержат **кремнезём, силикаты и механические примеси**.

К остатку в тигле, полученному после сжигания препарата или лекарственного растительного сырья, прибавляют 15 мл 10% раствора хлористоводородной кислоты, тигель накрывают часовым стеклом и нагревают 10 минут на кипящей водяной бане. К содержимому тигля прибавляют 5 мл горячей воды, обмывая ею часовое стекло. Жидкость фильтруют через беззольный фильтр. **Беззольные фильтры** - это фильтры, освобождённые от большей части минеральных веществ промыванием хлористоводородной и фтористоводородной кислотами. При сгорании они оставляют незначительное количество золы, вес которой указан на обложке пачки беззольных фильтров. Обычно он настолько мал, что им можно пренебречь. Если же он вес превышает 0,0002 г, то его вычитают из веса золы, перенося на него остаток с помощью горячей воды. Фильтр с остатком промывают горячей водой до отрицательной реакции на хлориды в промывной воде, переносят его в тот же тигель, высушивают, сжигают, прокаливают, как указано выше, и взвешивают.

4.2.1.3. Определение сульфатной золы

При сжигании и прокаливании органических веществ минеральные составные части могут подвергаться различным изменениям: соли органических кислот переходят в карбонаты и оксиды, которые затем могут восстанавливаться углеродом до металла, соли галогенидов могут улетучиваться и т.д.

Подобные процессы отражаются на результатах определений и могут быть получены различные величины зольного остатка. Чтобы избежать этого и дать возможность получить сравнимые и однозначные результаты, ГФ XI, вып. 2 рекомендует для индивидуальных лекарственных веществ (субстанций) определять сульфатную золу. Согласно методике приведенной в ГФ XI, вып.2 препарат предварительно обрабатывают концентрированной кислотой серной, которая обугливает, окисляет органические вещества, т.е. способствует более быстрому озолению препарата, а соли органических кислот превращает в более термически стойкие и менее летучие сульфаты. Образовавшаяся сульфатная зола используется для последующего определения примеси тяжёлых

металлов. Если в частных статьях указывается, что сульфатная зола должна быть невесомой, то это значит, что её масса должна быть менее 0,0005 г.

Методика. Точную навеску препарата (около 1 г, если в частной статье нет других указаний), помещают в предварительно прокалённый и точно взвешенный тигель, смачивают 3 мл концентрированной серной кислоты и осторожно нагревают на сетке или песчаной бане до удаления паров серной кислоты (работу следует проводить под тягой). Затем прокаливают при слабом калении (около 500 С) до постоянной массы, избегая сплавления золы и спекания её со стенками тигля. По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе и взвешивают. В случае трудного сгорания прибавление концентрированной серной кислоты и прокаливание повторяют.

4.2.1.4.Примеры

ФС 42-2709-98 "Новокаин". В препарате проводят определение сульфатной золы по методике, указанной выше. Сульфатная зола из 1 г препарата (точная масса) не должна превышать 0,1% и не должна давать реакции на тяжелые металлы (ГФ XI, вып. 1, с. 172).

В препарате **"Кислота салициловая" (ФС 42-0040-00)** сульфатная зола из 1 г препарата (точная масса) не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжёлые металлы (не более 0,001% в препарате, ГФ XI, вып. 1, с. 172).

Определение тяжёлых металлов в зольном остатке органических препаратов проводят по следующей методике: зольный остаток, полученный после сжигания 1 г органического вещества в присутствии кислоты серной, обрабатывают при нагревании на сетке 2 мл насыщенного раствора аммония ацетата, нейтрализованного раствором натра едкого, прибавляют 3 мл воды и фильтруют в пробирку через беззольный фильтр небольшого диаметра, предварительно промытый 1% раствором кислоты уксусной, а затем горячей водой. Тигель и фильтр промывают 5 мл воды, пропуская её через тот же фильтр в ту же пробирку. В полученном растворе определяют тяжелые металлы: к 10 мл полученного фильтрата прибавляют 1 мл разведённой кислоты уксусной, 2 капли раствора сульфида натрия, перемешивают и через 1 минуту сравнивают с эталоном. Для приготовления эталона в тигель помещают серную кислоту в количестве, взятом для сжигания анализируемого вещества и далее поступают, как с испытуемым препаратом, но промывание тигля и фильтра лишь 3 мл воды, после чего к фильтрату прибавляют 2 мл эталонного раствора Б свинец-иона.

Наблюдение окраски проводят по оси пробирок диаметром около 1,5 см, помещенных на белой поверхности.

В сравниваемых растворах допустима лишь слабая опалесценция от серы, выделяющейся из сульфида натрия.

4.2.2.Муфельная печь

Муфельная печь — это нагревательное устройство, предназначенное для нагрева разнообразных материалов до определенной температуры. Главной особенностью этой печи является наличие т.н. муфеля, защищающего обрабатываемый материал и являющегося главным рабочим пространством муфельной печи.

Типы муфельных печей.

Муфельные печи подразделяются:

1. По температурному рабочему диапазону на следующие типы:

- Умеренные температуры: 100°C—500°C
- Средние температуры: 400°C—900°C
- Высокие температуры: 900°C—1400°C
- Сверхвысокие температуры: 1400°C—1650°C (2000°C)

2. По типу нагрева:

- Электрические муфельные печи
- Газовые муфельные печи

3. По защитному режиму обработки:

- Воздушные: нагрев в воздушной среде (общее назначение)
- С защитной газовой атмосферой: нагрев в специальной газовой среде (водород, аргон, гелий, азот, восстановительные газы, азотирующие газы и др.)
- Вакуумные: нагрев в вакууме

4. По конструкции:

- Вертикальной загрузки (горшковые)
- Колпаковые (с отделением от пода)
- Горизонтальной загрузки (простые)
- Трубчатые (поверка термопар)

5. По области использования:

- Термообработка металлов (закалка, отжиг, отпуск, нормализация)
- Плавка металлов
- Обжиг керамических изделий
- **Сжигание (озоление) !!!**
- Кремация
- Пробирный анализ (купелирование)
- Высушивание

Наиболее широкое применение в промышленности, как средство термической обработки (нагрев, спекание, прокатка, отжиг и др.) нашли муфельные печи.

Непосредственно муфельными печами, являются электропечи с установленным в рабочем пространстве муфелем, обычно керамическим.

Муфельные печи, в отличие от камерных печей других типов обладают некоторыми недостатками, активно снижающими возможные области их применения. Муфелирование нагревательных элементов, т.е. расположение их за керамическим муфелем, не позволяет использовать данные электропечи при температурах рабочего пространства выше 1100 °С. Это связано с необходимостью повышения температуры на нагревательных элементах выше допустимого температурного уровня их применения. Для возможного снижения температурного перехода между температурой внутри муфеля, т.е. температуры рабочего пространства, и нагревательного элемента, муфеля изготавливаются из керамики, обладающей высоким значением коэффициента теплопроводности, а значит и высокой плотностью. Серьезным недостатком высокоплотного муфеля является его низкая термостойкость. Понятие термостойкости муфеля определяет допустимую скорость его разогрева и количество теплосмен (нагрев-охлаждение) которое он выдерживает до разрушения. Таким образом муфельные печи не позволяют реализовать в них скоростные режимы термообработки, не позволяют проводить в них термообработку металла с необходимостью выгрузки (загрузки) материала из(в) разогретой печи, что связано с открыванием двери, либо крышки.

С позиции тепловой эффективности муфельные печи отличаются от термоагрегатов иных типов тем, что требуют дополнительного расхода электроэнергии на разогрев непосредственно муфеля, обладающего значительной массой, и как следствие требуют удлиненного теплового процесса.

В тоже время следует отметить, что категорическая необходимость ликвидации прямого излучения нагревателей на термообрабатываемый материал может быть реализована не использованием массивного муфеля, а расположением нагревательных элементов внутри керамических трубок в рабочем пространстве, что частично ликвидирует указанные выше недостатки муфельных печей.

Выпускаемые тепlopечи с муфелями из волокнистых материалов со сформированными внутри них нагревателями лишены недостатков электропечей с высокоплотным муфелем, определяемых уровнем теплостойкости. При этом, расположение нагревателя в слое теплоизоляционного волокнистого материала снижает эффективность работы нагревательных элементов. Одним из серьезных недостатков волокнистого муфеля является низкая стойкость волокна при наличии газовой выделения из обрабатываемого материала за счет возникающего химического взаимодействия с материалом муфеля, особенно активно такие процессы происходят при обжиге керамики с эмалями(выделение солей), при

прокаливании опок(выгорание остатков воска, при термообработке металлов(выгорание масла).

Таким образом, муфельные печи для работы при окислительной (воздушной) среде разумно использовать при малых размерах муфеля, когда муфельирование нагревателей керамическими трубками приводит к значительному сокращению рабочего объема и не происходит газовыделение из обрабатываемого материала.

Наиболее широко муфельные печи нашли применение в процессах термообработки материалов в защитных средах (двуокись углерода, водород, азот и др.). Такое исполнение электропечей позволяет обеспечить окислительную среду вне муфеля, где расположены нагревательные элементы, и соответственно значительно удлинить срок службы, как нагревателей, так и печь в целом.

Муфельная печь лабораторная СНОЛ 3/11



Муфельная печь СНОЛ 3/11 объемом 3 литра предназначена для нагрева, закалки, обжига и другой термической обработки различных материалов (металлов, керамики, реактивов) в воздушной среде. Муфельная печь может использоваться в лабораториях, образовательных учреждениях, фармацевтической отрасли, медицине и других областях.

В СНОЛ 3/11, имеющей рабочую температуру, равную 1150°C, используются для нагрева образцов керамические муфели с вмонтированными в них спиральными железо-хромо-алюминиевыми проволочными нагревателями. Производится нагрев боковых стенок и свода с использованием нагревателей, которые частично запрессованы в керамику.

Благодаря цифровому микропроцессорному регулятору температуры муфельная печь СНОЛ 3/11:

- проводит термическую обработку с высокой точностью;
- проста в программировании;

- имеет высококонтрастную цифровую светодиодную индикацию, удобную 3-х кнопочную клавиатуру;
- удобна в эксплуатации, не требует специальных навыков.

Серийно выпускаемые муфельные печи СНОЛ 3/11 оснащаются регуляторами температуры, при помощи которых возможно установить длительность нагрева и выдержки. По индивидуальным заказам муфельные печи могут быть оснащены регуляторами, позволяющими реализовать более сложный температурный процесс термообработки в автоматическом режиме.

Технические характеристики муфельной печи СНОЛ 3/11:

Объём, л	3
Максимальная температура, °С	1150
Установленная мощность, кВт	1,8
Напряжение, В	220
Размеры рабочей камеры, мм	150 x 200 x 100
Габаритные размеры муфельной печи, мм	425 x 530 x 520
Вес, кг	32

4.3.ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА №1 ПО ТЕМЕ №3

Тема: “Определение золы и потери в массе при прокаливании ЛВ”

Цель работы: освоить методики оценки доброкачественности лекарственных веществ по определению золы и по установлению потери в массе при прокаливании.

Объекты исследования: см. табл. 1, 3.

Задание 1. *Определить общую золу и золу, нерастворимую в кислоте хлористоводородной.*

В качестве объектов для выполнения задания используют лекарственное растительное сырье, приведенное в таблице 1.

Таблица 1

Допустимое содержание общей золы и золы, нерастворимой в кислоте хлористоводородной

Объекты	Допустимое содержание общей золы, %	Допустимое содержание золы, нерастворимой в кислоте хлористоводородной, %
Цветки ромашки	Не более 12	Не более 4
Цветки боярышника	Не более 12	Не более 3,5
Цветки бессмертника песчаного	Не более 8	--
Лист мяты перечной	Не более 14	Не более 6
Лист шалфея	Не более 12	--
Лист сены	Не более 12	--
Лист толокнянки	Не более 4	Не более 2

1.1.Определение общей золы

Для определения общей золы, массу растительного сырья около 3-5 г помещают в тигель для сжигания, предварительно прокалывают, доводят до постоянной массы. Лучше применять тигель с крышкой, что предохраняет от потери вещества в период, когда идет интенсивное сгорание. Для этого сжигание необходимо вести при минимальной температуре. Когда обуглившееся вещество в основной своей массе сгорит, температуру следует повысить до красного каления, поместив тигель в муфельную печь. Прокаливание вести не менее 1 ч. После полного сгорания частиц угля тигель охлаждают, поместив его в эксикатор на 30—50 мин. Охлажденный тигель взвешивают на аналитических весах и повторяют прокаливание в течение 1 ч. Если при повторном взвешивании разница в

массе не будет превышать 0,0005 г, сжигание прекращают, так как достигнута постоянная масса. При большем расхождении двух очередных взвешиваний прокаливание повторяют.

Расчет содержания золы (остатка после прокаливания) (X) в процентах проводят по формуле:

$$X = \frac{(m_n - m_T) \cdot 100}{m},$$

где: m - масса лекарственного вещества, взятая для сжигания, г;
 m_n - результат последнего взвешивания после прокаливания, г;
 m_T - масса тигля, г.

Полученный результат сравнивают с нормой, указанной в табл. 1, и оформляют в виде таблицы 2

Таблица 2

Результаты определения золы

Объект исследования (латинское и русское названия)	Масса, г	Результаты взвешивания, г			Найдено золы, %	Заключение о соответствии / несоответствии требованиям НД
		1	2	3		

1.2.Определение золы, нерастворимой в кислоте хлористоводородной

Для выполнения задания используют, цветки ромашки или боярышника, листья мяты перечной или толокнянки.

Для определения золы, нерастворимой в кислоте хлористоводородной, к остатку в тигле, полученному после сжигания лекарственного растительного сырья прибавляют 15 мл 10% раствора кислоты хлористоводородной и далее поступают, как указано выше.

Расчет содержания (%) золы, нерастворимой в кислоте хлористоводородной, проводят по приведенной выше формуле.

Результаты определения оформляют в виде табл. 2, делают заключение о соответствии требованиям НД.

Задание 2. Определить сульфатную золу.

Объектами для проведения данного испытания являются глюкоза, анестезин, кислота салициловая, стрептоцид, резорцин, парацетамол, кислота глютаминовая. Сульфатную золу получают сжиганием указанных объектов в присутствии кислоты серной концентрированной. Методика прокаливания указана в задании 1. К 0,5 г вещества (точная масса) массы добавляют 1,0 мл кислоты серной концентрированной и осторожно нагревают до удаления паров серной кислоты. Затем прокаливают при слабом калении (около 500 С) до постоянной массы. По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Содержание сульфатной золы не должно превышать 0,1%. Результаты оформляют в виде табл. 3.

Расчет содержания сульфатной золы проводят по формуле, приведенной в п. 1.1.

Задание 3. Определить потерю в массе при прокаливании.

В качестве объектов для проведения данного испытания используют натрия гидрокарбонат, магния сульфат, магния оксид, цинка оксид. Прокаливание ведут в условиях, указанных в соответствующей ФС (табл. 3).

Таблица 3**Условия прокаливания лекарственных веществ**

Лекарственное вещество	Точная масса, г	Потеря в массе, %	Примечания
Натрия гидрокарбонат	1,0	Не менее 36,6	Нагревают при 280-300С до постоянной массы
Магния сульфат	1,0	Не менее 48 и не более 52	Сушат при 100-105С в течение 2-2,5 часов. Затем прокаливают до постоянной массы
Магния оксид	0,5	Не более 5	Прокаливают до постоянной массы
Цинка оксид	1,0	Не более 1	То же

Методика прокаливания вещества до постоянной массы указана в заданиях 1 и 2. При наличии кристаллизационной воды вначале лекарственное вещество высушивают при 100-105°С, а затем прокаливают. Результаты оформляют в виде табл. 3. Расчет выполняют по формуле, указанной в задании 1.

Задание 4. Провести сравнительный анализ методик определения золы в лекарственных веществах (ЛРС) по фармакопеям мира (по заданию преподавателя) (смотрите приложение №4,5,6).

Билеты входного контроля по теме 3: “ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗОЛЫ”

БИЛЕТ 1

1. При каких условиях постоянную массу считают достигнутой?
2. Какие методы определения воды и летучих веществ включены в ГФ XI?

БИЛЕТ 2

1. Как рассчитать содержание влаги при использовании метода высушивания?
2. Что означает термин «постоянная масса»?

БИЛЕТ 3

1. Какие навески берут для определения золы?
2. Как проводят определение сульфатной золы?

БИЛЕТ 4

1. Муфельная печь (понятие, классификация, устройство, принцип работы)
2. В каких химических сосудах проводят сжигание при определении сульфатной золы?

БИЛЕТ 5

1. Какие весовые приборы используют при определении зольности?
2. Как рассчитать содержание золы в препарате?

БИЛЕТ 6

1. Напишите формулу расчета сульфатной золы.
2. При какой температуре проводят прокаливание при определении зольности?

БИЛЕТ 7

1. Как устанавливают точку конца сжигания образца?
2. В каких объектах определяют сульфатную золу?

БИЛЕТ 8

1. Как производят взвешивание образца после прокаливания при определении зольности.
2. Как рассчитать содержание золы в растительном сырье.

БИЛЕТ 9

1. С какой точностью берут навеску препарата при определении зольности
2. Какую химическую посуду и приборы используют при определении сульфатной золы

БИЛЕТ 10

1. Какие навески берут для определения золы?
2. Как проводят определение сульфатной золы?

БИЛЕТ 11

1. Как устанавливают точку конца сжигания образца?
2. В каких объектах определяют сульфатную золу?

БИЛЕТ 12

1. При каких условиях постоянную массу считают достигнутой?
2. Какие методы определения воды и летучих веществ включены в ГФ XI?

БИЛЕТ 13

1. Как рассчитать содержание влаги при использовании метода высушивания?
2. Что означает термин «постоянная масса»?

БИЛЕТ 14

1. Как производят взвешивание образца после прокаливания при определении зольности.
2. Как рассчитать содержание золы в растительном сырье?

**Тестовые задания по фармацевтической химии по теме №3:
"Определение золы"**

1.Если точное сжигание массы лекарственного вещества затруднено, то золошение ускоряют добавлением к остатку:

1. воды
 2. раствора нитрата аммония
 3. раствора гидроксида натрия
 4. разведенной серной кислоты
- А) правильный ответ- 1,3,4
Б) правильный ответ- 1,2
В) правильный ответ- 1,3
Г) правильный ответ- 2,3

2.Содержание общей золы лекарственного растительного сырья зависит от:

1. времени сбора
 2. фазы вегетации
 3. способа сбора
 4. условий сушки
 5. условий хранения
- А) правильный ответ- 1,2,3
Б) правильный ответ- 1,2,3,4,5
В) правильный ответ- 3,4,5
Г) правильный ответ- 1,3,5

3.Оценку доброкачественности лекарственного растительного сырья определяют по :

1. общей золе
 2. сульфатной золе
 3. золе, нерастворимой в хлористоводородной кислоте
- А) правильный ответ- 1,3
Б) правильный ответ- 2
В) правильный ответ- 1,2
Г) правильный ответ- 3

4.Полученную сульфатную золу используют для последующего определения примеси:

1. хлоридов
 2. тяжелых металлов
 3. мышьяка
 4. щелочных металлов
- А) правильный ответ- 1,4
Б) правильный ответ- 2
В) правильный ответ- 2,3
Г) правильный ответ- 2,4

5.Составьте пары: результат прокаливания лекарственного вещества – расчетная формула:

1. остаток после прокаливания
$$\text{А) } x = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m}$$
2. потеря в массе при прокаливании
$$\text{Б) } x = \frac{m_1 \cdot 100}{m}$$

6.Отклонения в величине зольного остатка лекарственного растительного сырья указывают на:

1. нарушение условий сушки
 2. несвоевременный сбор
 3. недостаточную очистку
 4. нарушение условий хранения
- А) правильный ответ- 1,2
Б) правильный ответ- 1,2,3,4
В) правильный ответ- 1,3,4
Г) правильный ответ- 2,3

7.Составьте пары: вид золы- состав золы:

- | | |
|---|---|
| 1. зола сульфатная | А) кремнезем, силикаты, механические примеси |
| 2. зола общая | Б) сульфаты металлов, отличающиеся малой летучестью и высокой термостойкостью |
| 3. зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте | В) неорганические соли, оксиды металлов и неметаллов |

8. При определении общей золы быстрое повышение температуры прокаливания:

- А) допускается
- Б) не допускается

9. Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте свидетельствует о содержании в лекарственном растительном сырье примесей:

- А) летучих веществ
- Б) тяжелых металлов
- В) кремнезема

10. Укажите расчетную формулу для определения потери в массе при прокаливании:

- А) $x = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$
- Б) $x = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m}$
- В) $x = \frac{m_1 \cdot 100}{m}$

11. Высушивание и прокаливание ведут до постоянной массы, то есть до разницы в массе между двумя последующими взвешиваниями, не превышающей:

- А) 0,0002г
- Б) 0,0003г
- В) 0,0005г
- Г) 0,0010г

12. Химический состав общей золы состоит из:

- 1. неорганических солей и оксидов
 - 2. примесей, попавших при сборе лекарственного сырья
 - 3. примесей, попавших при сушке лекарственного сырья
 - 4. примесей, попавших при хранении лекарственного сырья
- А) правильный ответ- 2,3,4
 - Б) правильный ответ- 1
 - В) правильный ответ- 1,2,3,4
 - Г) правильный ответ- 1,3

Контрольные вопросы и ситуационные задачи

1. Как поступают при прокаливании, если не удается полностью сжечь частицы угля?

Если имеют дело с трудно сгорающими веществами, охлажденный остаток раздавливают стеклянной палочкой и смачивают водой или насыщенным раствором нитрата аммония, тщательно ополаскивая палочку. Жидкость выпаривают и остаток прокаливают. В случае необходимости такую операцию повторяют несколько раз.

2. Какова методика определения золы, нерастворимой в соляной кислоте?

Для определения золы, нерастворимой в 10%-ной соляной кислоте, к полученному после сжигания органического вещества остатку в тигле приливают 2-3 мл 10%-ной соляной кислоты. Тигель прикрывают часовым стеклом и нагревают 10 минут на водяной бане. Разбавляют содержимое тигля 5 мл горячей воды, промывая часовое стекло. Фильтруют, промывая фильтр с остатком тоже горячей водой до исчезновения в фильтрате реакции на хлориды (капля азотнокислого серебра вызывает помутнение фильтрата). Фильтр с остатком переносят в тот же тигель. Сушат, прокаливают и сжигают.

3. Как определяется сульфатная зола в лекарственных препаратах?

Получают сульфатную золу нагреванием до удаления летучих веществ, а затем прокаливанием до постоянной массы препарата, смоченного 0,5-1 мл концентрированной серной кислоты.

4. При определении потери в массе при прокаливании магнезия сульфата препарат вначале сушат при 100-105 градусах Цельсия в течение 2-2,5 часа. С какой целью это делают?

$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ По внешнему виду магнезия сульфат представляет собой бесцветные призматические кристаллы, выветривающиеся на воздухе. Это эпсомит - горькая соль. Государственная Фармакопея приводит препарат МАГНИЯ СУЛЬФАТ ВЫСУШЕННЫЙ, который получается из кристаллического сульфата магнезия путем нагревания на водяной бане до потери 32-37% первоначального веса.

5. При определении общей золы сжигание взятой массы препарата в течение всего периода определения проводили при высокой температуре, доводя до красного каления. Правильно ли было проведено определение? Какие нежелательные процессы могут происходить при быстром повышении температуры?

Определение было проведено НЕПРАВИЛЬНО. Температуру НЕЛЬЗЯ ПОВЫШАТЬ БЫСТРО.

При определении золы препарат сжигают при минимальной температуре до обугливания и почти полного сгорания угля, а при установлении массы остатка после прокаливании нагревают до полного удаления летучих веществ. Затем постепенно повышают температуру до полного прокаливании при красном калении. Быстрое повышение температуры может привести к сплавлению золы и спеканию ее со стенками тигля. Это затрудняет доступ воздуха к частицам угля, покрытым золой, и задерживает их полное сгорание. При высокой температуре может произойти даже частичный выброс вещества из тигля.

6. При сжигании глюкозы происходит неполное сгорание взятой массы препарата. Как можно ускорить ее озоление?

Если полное сжигание частичек угля затруднено, то озоление ускоряют, смачивая остаток (после охлаждения) водой или насыщенным раствором нитрата аммония. Это способствует окислению частичек угля. После выпаривания на водяной бане определяют остаток.

7. Проведено определение сульфатной золы в анестезине и остатка после прокаливании в цинка окиси. Чем различаются методики этих определений?

При определении СУЛЬФАТНОГО ОСТАТКА навеску смачивают 0,5-1 мл концентрированной серной кислоты. При определении остатка сжигают и прокаливают просто само вещество.

8. Для определения в цветках ромашки общей золы и золы, нерастворимой в соляной кислоте, была взята масса препарата 1 г. Достаточно ли этой массы для проведения анализа в соответствии с требованиями ГФ Х?

НЕТ, НЕДОСТАТОЧНО, т.к. для определения золы, нерастворимой в 10%-ной соляной кислоте нужна навеска препарата в 5 г.

9. При определении общей золы в цветках боярышника был использован тигель с крышкой. Правильно ли это? Ответ обоснуйте.

При определении золы у растительных объектов во избежание потерь рекомендуется использовать тигель с крышкой. Начинать сжигание нужно при закрытой крышке. В этот период происходит неполное сгорание органического соединения, выделяются смолистые вещества, уголь, газы. При высокой температуре может даже произойти частичный выброс вещества из тигля.

10. Определение сульфатной золы в кислоте ацетилсалициловой проводилось без использования тяги.

1) Правильно ли это?

НЕТ. Почему? Для определения сульфатной золы используется концентрированная серная кислота!

2) Чем вызвана необходимость определения сульфатной золы?

НЕОБХОДИМОСТЬЮ СТАБИЛИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ СЖИГАНИЯ И ПРОКАЛИВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В процессе сжигания и прокаливания органических препаратов получают различные конечные продукты. Причем в зависимости от условий сжигания и прокаливания одни и те же вещества могут образовывать различные по химическому составу остатки. Так, соли органических кислот превращаются в карбонаты или оксиды. Галогениды, в частности, хлориды, могут частично улетучиваться. Оксиды некоторых металлов могут восстанавливаться углем до свободных элементов. В присутствии концентрированной серной кислоты соли различных кислот переходят в сульфаты, отличающиеся малой летучестью и значительной термической стойкостью. Поэтому получают хорошо воспроизводимые результаты.

11. Есть ли отличие в методиках определения сульфатной золы и золы, нерастворимой в соляной кислоте?

ЕСТЬ. При определении остатка, нерастворимого в соляной кислоте, осадок фильтруют и промывают водой.

12. Почему в одних препаратах рекомендуется определение общей золы, а в других - сульфатной золы?

Потому что лекарственные препараты имеют различную природу: органическую, растительную, минеральную. Так, например, в различных растениях и продуктах, из них полученных, обыкновенно наряду с органическими веществами содержится большее или меньшее количество минеральных составных частей; кремнезем, силикаты, а также различные механические примеси. Для

таких препаратов используется метод определения общей золы - именно того, во что превращаются после сжигания эти минеральные составляющие.

СУЛЬФАТНУЮ ЗОЛУ УСТАНОВЛИВАЮТ при оценке доброкачественности органических препаратов. Так как в процессе их сжигания происходит большое количество химических реакций, возникает необходимость **СТАБИЛИЗИРОВАТЬ** этот процесс с целью наибольшего воспроизведения. В присутствии концентрированной серной кислоты соли различных кислот превращаются в сульфаты, отличающиеся малой летучестью и значительной термической стойкостью.

Методики определения общей и сульфатной золы по ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕ УКРАИНЫ

Общая зола

Фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель нагревают при красном калении в течение 30 мин, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Если нет других указаний в частной статье, 1.00 г испытуемого вещества или измельченного в порошок лекарственного растительного сырья помещают в тигель и равномерно распределяют по дну тигля. Высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч и затем сжигают до постоянной массы в муфельной печи при температуре (600+/-25) °С, охлаждая тигель в эксикаторе после каждого сжигания. В продолжение всей процедуры в тигле не должно появляться пламя. Если после длительного сжигания зола все еще содержит темные частицы, содержимое тигля количественно переносят горячей водой на беззольный фильтр и сжигают остаток на фильтре вместе с фильтровальной бумагой. Фильтрат объединяют с золой; осторожно выпаривают до сухого остатка и сжигают до постоянной массы.

Сульфатная зола

Этот метод применяют, если нет других, указаний в частной статье.

Фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель нагревают при красном калении в течение 30 мин, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Испытуемое вещество помещают в тигель и прибавляют 2 мл кислоты серной разведенной Р, нагревают сначала на водяной бане, затем осторожно на пламени. Затем температуру постепенно увеличивают до 600 °С и продолжают сжигание до исчезновения темных частиц. Тигель оставляют до охлаждения, прибавляют несколько капель кислоты серной разведенной Р, нагревают и сжигают, как описано выше, затем вновь охлаждают. Прибавляют несколько капель раствора аммония карбоната Р. Выпаривают и осторожно сжигают, охлаждают в эксикаторе, взвешивают и повторяют сжигание по 15 минут до постоянной массы.

Метод А

Около 1 г (точная навеска) или указанное в частной статье количество испытуемого вещества помещают в предварительно прокаленный и взвешенный фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель, смачивают 1 мл кислоты серной Р, осторожно нагревают на пламени или на песчаной бане до удаления паров кислоты серной и прокаливают при температуре (600±25) °С до исчезновения темных частиц. По окончании сжигания тигель охлаждают в эксикаторе.

каторе, взвешивают и вычисляют содержание зольного остатка в испытуемом веществе. Если содержание золы превышает предел, указанный в частной статье, остаток вновь смачивают 1 мл кислоты серной Р, нагревают и сжигают, как описано выше, и вновь вычисляют содержание золы. Продолжают сжигание до постоянной массы, если нет других указаний в частной статье.

Метод В

Около 1 г (точная навеска) или указанное в частной статье количество испытуемого вещества помещают в предварительно прокаленный и взвешенный фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель. Осторожно нагревают на пламени или на песчаной бане до полного обугливания вещества, охлаждают и, если нет других указаний в частной статье, смачивают остаток 1 мл кислоты серной Р, осторожно нагревают до удаления паров кислоты серной и сжигают при температуре $(800 \pm 25)^\circ\text{C}$ до исчезновения темных частиц. По окончании сжигания тигель охлаждают в эксикаторе, взвешивают и вычисляют содержание зольного остатка в испытуемом веществе. Если содержание золы превышает предел, указанный в частной статье, остаток вновь смачивают 1 мл кислоты серной Р, нагревают и сжигают, как описано выше, и вновь вычисляют содержание золы. Продолжают сжигание до постоянной массы, если нет других указаний в частной статье.

Методики по USPC 2010

Change to read:

■ 〈 281 〉 RESIDUE ON IGNITION

Portions of this general chapter have been harmonized with the corresponding texts of the *European Pharmacopoeia* and the *Japanese Pharmacopoeia*. The portions that are not harmonized are marked with symbols (♦). The harmonized texts of these pharmacopoeias are therefore interchangeable, and the methods of the *European Pharmacopoeia* and/or the *Japanese Pharmacopoeia* may be used for demonstration of compliance instead of the present *United States Pharmacopoeia* general chapter. These pharmacopoeias have undertaken not to make any unilateral change to this harmonized chapter.

The *Residue on Ignition / Sulfated Ash* test uses a procedure to measure the amount of residual substance not volatilized from a sample when the sample is ignited in the presence of sulfuric acid according to the procedure described below. This test is usually used for determining the content of inorganic impurities in an organic substance.

Procedure— Ignite a suitable crucible (for example, silica, platinum, quartz, or porcelain) at $600 \pm 50^\circ$ for 30 minutes, cool the crucible in a desiccator (silica gel or other suitable desiccant), and weigh it accurately. Weigh accurately ♦ 1 to 2 g of the substance, or ♦ the amount specified in the individual monograph, in the crucible.


Moisten the sample with a small amount (usually 1 mL) of sulfuric acid, then heat gently at a temperature as low as practicable until the sample is thoroughly charred. Cool; then, ♦ unless otherwise directed in the individual monograph, ♦ moisten the residue with a small amount (usually 1 mL) of sulfuric acid; heat gently until white fumes are no longer evolved; and ignite at $600 \pm 50^\circ$, ♦ unless another temperature is specified in the individual monograph, ♦ until the residue is completely incinerated. Ensure that flames are not produced at any time during the procedure. Cool the crucible in a desiccator (silica gel or other suitable desiccant), weigh accurately, and calculate the percentage of residue.

Unless otherwise specified, if the amount of the residue so obtained exceeds the limit specified in the individual monograph, repeat the moistening with sulfuric acid, heating and igniting as before, using a 30-minute ignition period, until two consecutive weighings of the residue do not differ by more than 0.5 mg or until the percentage of residue complies with the limit in the individual monograph.

♦ Conduct the ignition in a well-ventilated hood, but protected from air currents, and at as

low a temperature as is possible to effect the complete combustion of the carbon. A muffle furnace may be used, if desired, and its use is recommended for the final ignition at $600 \pm 50^\circ$.

Calibration of the muffle furnace may be carried out using an appropriate digital temperature meter and a working thermocouple probe calibrated against a standard thermocouple traceable to the National Institute of Standards and Technology.

Verify the accuracy of the measuring and controlling circuitry of the muffle furnace by checking the positions in the furnace at the control set point temperature of intended use. Select positions that reflect the eventual method of use with respect to location of the specimen under test. The tolerance is $\pm 25^\circ$ at each position measured.  2S (USP29)

Auxiliary Information— *Staff Liaison* : Horacio N. Pappa, Ph.D., Sr. Scientist and Latin American Liaison

Expert Committee : (GC05) General Chapters 05

USP29–NF24 Page 2560

USP29–NF24 Supplement : No. 2 Page 3766

Pharmacopeial Forum : Volume No. 31(5) Page 1526

Phone Number : 1-301-816-8319

Методики по British Pharmacopoeia 2007

Browse: British Pharmacopoeia 2007
British Pharmacopoeia Volume IV
Appendices
Appendix XI J. Ash

Appendix XI J. Ash

Use Method I unless otherwise directed in the monograph.

Method I

(No Ph. Eur. method)

For vegetable drugs

Incinerate 2 to 3 g of the ground drug in a tared platinum or silica dish at a temperature not exceeding 450° until free from carbon, cool and weigh. If a carbon-free ash cannot be obtained in this way, exhaust the charred mass with hot *water*, collect the residue on an ashless filter paper, incinerate the residue and filter paper, add the filtrate, evaporate to dryness and ignite at a temperature not exceeding 450°. Calculate the percentage of ash with reference to the air-dried drug.

For other substances

Carry out the above method using 1 g, unless otherwise stated. Calculate the percentage of ash.

Method II

(Ph. Eur. method 2.4.16)

Heat a silica or platinum crucible to redness for 30 min, allow to cool in a desiccator and weigh. Unless otherwise prescribed, evenly distribute 1.00 g of the substance or the powdered vegetable drug to be examined in the crucible. Dry at 100 °C to 105 °C for 1 h and ignite to constant mass in a muffle furnace at 600 °C ± 25 °C, allowing the crucible to cool in a desiccator after each ignition. Flames should not be produced at any time during the procedure. If after prolonged ignition the ash still contains black particles, take up with hot *water*, filter through an ashless filter paper and ignite the residue and the filter paper. Combine the filtrate with the ash, carefully evaporate to dryness and ignite to constant mass.

Appendix XI K. Acid-insoluble Ash

Use Method I unless otherwise directed in the monograph.

Method I

(No Ph. Eur. method)

Boil the *ash* for 5 minutes with 25 ml of 2M *hydrochloric acid*, collect the insoluble matter in a sintered-glass crucible or on an ashless filter paper, wash with hot *water* and ignite. Calculate the percentage of acid-insoluble ash with reference to the air-dried drug.

Method II

(Ph. Eur. method 2.8.1)

Ash insoluble in hydrochloric acid is the residue obtained after extracting the sulphated or total ash with hydrochloric acid, calculated with reference to 100 g of drug.

To the crucible containing the residue from the determination of sulphated or total ash, add 15 ml of *water R* and 10 ml of *hydrochloric acid R*, cover with a watch-glass, boil the mixture gently for 10 min and allow to cool. Filter through an ashless filter, wash the residue with hot *water R* until the filtrate is neutral, dry, ignite to dull redness, allow to cool in a desiccator and weigh. Reheat until the difference between 2 consecutive weighings is not more than 1 mg.

Appendix IX A. Determination of Sulphated Ash

Use Method I unless otherwise directed.

Method I

(No Ph. Eur. method)

Heat a platinum dish to redness for 10 minutes, allow to cool in a desiccator and weigh. Unless otherwise specified in the monograph, place 1 g of the substance being examined in the dish, moisten with *sulphuric acid*, ignite gently, again moisten with *sulphuric acid* and ignite at about 800°. Cool, weigh again, ignite for 15 minutes and repeat this procedure until two successive weighings do not differ by more than 0.5 mg.

Method II

(Ph. Eur. method 2.4.14)

Ignite a suitable crucible (for example, silica, platinum, porcelain or quartz) at 600 ± 50 °C for 30 min, allow to cool in a desiccator over silica gel or other suitable desiccant and weigh. Place the prescribed amount of the substance to be examined in the crucible and weigh. Moisten the substance to be examined with a small amount of *sulphuric acid R* (usually 1 ml) and heat gently at as low a temperature as practicable until the sample is thoroughly charred. After cooling, moisten the residue with a small amount of *sulphuric acid R* (usually 1 ml), heat gently until white fumes are no longer evolved and ignite at 600 ± 50 °C until the residue is completely incinerated. Ensure that flames are not produced at any time during the procedure. Allow the crucible to cool in a desiccator over silica gel or other suitable desiccant, weigh it again and calculate the percentage of residue.

If the amount of the residue so obtained exceeds the prescribed limit, repeat the moistening with *sulphuric acid R* and ignition, as previously, for 30 min periods until 2 consecutive weighings do not differ by more than 0.5 mg or until the percentage of residue complies with the prescribed limit.

5.3 АНЯТИЕ № 4

Тема: “Общие методы фармакопейного анализа. Определение плотности, рН, кислотности или щелочности”

Важными критериями качества лекарственных препаратов является плотность, рН растворов, кислотность- щелочность. Для установления плотности ГФ XI рекомендует 3 метода (с помощью пикнометра, с помощью ареометра и метод 3 для определения плотности твердых жиров и восков), позволяющие подтвердить подлинность лекарственного препарата. В ряде случаев наличие примесей или продуктов разложения определяют по изменению кислотности или щелочности водных растворов препаратов. В ГФ XI предложено два основных способа определения этого показателя: потенциометрический и колориметрический.

5.1. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ

5.1.1. Самоподготовка к занятию.

5.1.1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- что подразумевается под плотностью (по ГФ XI);
- какие методы определения плотности и для каких веществ предложены в ГФ XI;
- как проводят определение плотности с помощью пикнометра;
- как проводят определение плотности с помощью ареометра (денсиметра);
- как проводят определение плотности твердых жиров и восков;
- буферные растворы и их использование для установления рН растворов;
- каковы методики определения рН растворов потенциометрическим и колориметрическим методом?

5.1.1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы.

5.1.1.3.Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

1.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.

2.Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учебное пособие/Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Компанцева Е.В., Куль И.Я., Лукьянчикова Г.И., Саушкина А.С., Тираспольская С.Г./под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск, 2003.- С. 47-58

Б) Дополнительная:

1.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

2.Общие методы фармацевтического анализа. / Ситуационные задачи по фармацевтической химии для студентов 3-5 курсов. – Пятигорск: ПятГФА, 2000.

5.1.1.4. Контрольные вопросы и ситуационные задачи:

1.Можно ли по кислотности или щелочности раствора лекарственного вещества судить о его доброкачественности и сделать заключение о подлинности?

2.Чем объяснить изменение окраски растворов кислотно-основных индикаторов при изменении рН среды? Ответ иллюстрируйте примером.

3.Какой из двух, используемых ГФ XI методов определения рН среды растворов (колориметрический или потенциометрический), имеет большие возможности и дает более объективные данные и почему?

4.Какие марки отечественных потенциометров Вам известны?

5.В чем принципиальная разница индикаторного электрода и электрода сравнения? Какие типы электродов используются в рН-метрии?

6.Какова методика определения рН среды растворов колориметрическим методом?

7.При колориметрическом определении рН среды по окраске испытуемого раствора с универсальным индикатором было установлено значение рН около 5. Какой индикатор следует избрать для определения рН раствора данного вещества?

8.При определении доброкачественности натрия салицилата, устанавливают кислотность или щелочность его раствора. Для этого 2,0 г вещества растворяют в 20 мл воды и прибавляют несколько капель раствора фенолфталеина. Окраска раствора должна изменяться от прибавления не более 0,2 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия. Какой цвет раствора будет при добавлении гидроксида натрия?

Чем объяснить изменение окраски раствора? Приведите химические формулы различных форм индикатора.

9. Определение кислотности или щелочности водного раствора натрия хлорида проводится по индикатору бромтимоловому синему. Появившееся вначале зеленое окрашивание изменяется от прибавления раствора кислоты хлористоводородной или гидроксида натрия. Чем это объясняется? Какая окраска появляется от прибавления кислоты, а какая — от щелочи? Напишите уравнение химической реакции, происходящей с индикатором.

10. В ФС «Вода очищенная» указан интервал pH 5,0-6,8. Можно ли провести определение pH воды, используя индикатор? Какой индикатор можно использовать? Какова методика определения?

11. Что называется плотностью вещества?

12. Какие методы определения плотности Вам известны?

13. Как правильно определить плотность с помощью ареометра? Какова точность определения данным методом?

14. Для каких лекарственных веществ устанавливается показатель качества - плотность?

15. Как определить плотность жидкого вещества с помощью пикнометра?

16. Как определить плотность твердого вещества с помощью пикнометра?

17. При определении плотности кислоты хлористоводородной разведенной студент получил следующие данные: масса пикнометра - 18,0534 г, масса пикнометра с водой - 28,0534 г, с кислотой хлористоводородной разведенной - 28,4762 г. Рассчитайте плотность и сделайте заключение о качестве кислоты (по НД $\rho = 1,038-1,039$ г/см³).

18. Студент определил плотность диэтиламида никотиновой кислоты, которая составила 1,061 г/см³. Правильно ли рассчитал студент плотность диэтиламида никотиновой кислоты, если масса пустого пикнометра - 20,0621 г, с водой - 44,2783 г, с диэтиламидом никотиновой кислоты - 45,7942 г?

19. Согласно ФС плотность ментолового масла составляет 0,928-0,936 г/см³. Получены следующие данные: масса пикнометра - 17,6051 г, масса пикнометра с водой - 42,9256 г, с ментоловым маслом - 41,0924 г. Сделайте заключение о соответствии требованиям ФС.

20. Согласно ФС плотность касторового масла составляет 0,995-0,997 г/см³. Для определения плотности использован сухой пикнометр массой 21,1621 г, масса пикнометра с водой оказалась равной 46,3409 г, а с касторовым маслом 45,3183 г. Сделайте заключение о соответствии требованиям ФС.

5.1.2. Работа на занятии

5.1.2.1. Объекты исследования: калия бромид (субстанция), натрия бромид (субстанция), калия хлорид (субстанция), натрия хлорид (субстанция), натрия бензоат (субстанция), натрия салицилат (субстанция), калия иодид (субстанция), магния сульфат (субстанция), стрептоцид (субстанция), терпингидрат (субстанция), глюкоза (субстанция), анестезин (субстанция), раствор аскорбиновой кислоты 5% для инъекций, вода очищенная, раствор кальция хлорида 10% для инъекций, раствор глюкозы 5%, 10%, 25% или 40% для инъекций, раствор магния сульфата 25% для инъекций, раствор натрия хлорида 0,9%, реополиглюкин, ацисоль, полиглюкин, гемодез, хлосоль, раствор маннита 15%, реглюман, кислота хлористоводородная разведенная, эфир для наркоза, раствор камфоры в масле 20% для инъекций, хлороформ, нашатырно-анисовые капли, масло эвкалиптовое, масло касторовое, масло вазелиновое, сироп сахарный, раствор формальдегида, спирт этиловый 95%, 90%, 70%, 40%, сироп парацетамола 2,4%, “Пертуссин”(сироп), воск белый, воск желтый, спермацет.

5.1.2.2. Цель занятия:

5.1.2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- особенности определения плотности различными способами, ограничения каждого метода;
- потенциометрический и колориметрический методы определения pH.

5.1.2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять определение плотности с помощью пикнометра, ареометра, определять плотность твердых жиров и восков и делать заключение о качестве препарата по данному показателю;
- измерять pH с помощью pH-метра и колориметрическим методом и делать заключение о качестве препарата.

5.1.2.3. План занятия:

- Проверка подготовленности к занятию:

- по билетам входного контроля (приложение №1);
- по тестовым заданиям (приложение №2);
- методом опроса;
- решением контрольных вопросов ситуационных задач (приложение №3).

- Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
- Распределение индивидуальных заданий.
- Самостоятельная работа и оформление протоколов.
- Итоговый контроль.

5.1.2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Выполнить определение плотности препарата и оформить отчет и протокол анализа.

Задание 2. Выполнить определение pH растворов потенциометрическим методом, сделать заключение о качестве препарата, оформить отчет и протокол анализа.

Задание 3. Выполнить определение кислотности или щелочности лекарственного препарата (по заданию преподавателя), сделать заключение о качестве, оформить протокол.

5.1.2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

5.2.ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

5.2.1.Определение плотности

Плотностью называют массу единицы объёма вещества:

$$\rho = m / V$$

Плотность выражается в граммах на кубический сантиметр при температуре 20°C: ρ [г/см³].

Определение плотности проводят с помощью **пикнометра** или **ареометра** (ГФ XI, вып. 1, с. 24).

5.2.1.1.Определение плотности с помощью пикнометра

Пикнометры - это колбочки с длинным узким горлышком, на котором наносится кольцевая метка. На колбе указывается её объём, как правило, это 5, 10 мл. Они изготавливаются из тонкого стекла и предназначены для определения плотности растворов.

Методика определения. Определение проводят с помощью пикнометр с точностью до **0,001**. Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г,

заполняют с помощью воронки водой, очищенной немного выше метки, закрывают пробкой и выдерживают в течение 20 минут в термостате, в котором поддерживают постоянную температуру воды 20С с точностью до 0,1С. При этой температуре уровень воды в пикнометре доводят водой до метки, быстро отбирая излишек воды при помощи пипетки или свернутой в трубку фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и выдерживают в термостате еще 10 минут, проверяя положение мениска по отношению к метке. Затем пикнометр вынимают из термостата, фильтровальной бумагой вытирают внутреннюю поверхность горлышка пикнометра, а также весь пикнометр снаружи, оставляют под стеклом аналитических весов в течение 10 минут и взвешивают.

Пикнометр освобождают от воды, высушивают, споласкивая последовательно спиртом и эфиром (сушить пикнометр путем нагревания не допускается), удаляют остатки эфира продуванием воздуха, заполняют пикнометр испытуемой жидкостью и затем производят те же операции, что и с водой очищенной.

Плотность ρ_{20} (г/см³) вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = ((m_2 - m) \cdot 0.99703 / (m_1 - m)) + 0.0012$$

где:

m – масса пустого пикнометра в граммах;

m_1 – масса пикнометра с водой очищенной в граммах;

m_2 – масса пикнометра с испытуемой жидкостью в граммах;

0.99703 – значение плотности воды очищенной при 20С (в г/см³ с учетом плотности воздуха);

0,0012 – плотность воздуха при 20С и при барометрическом давлении 1011 гПа (760 мм.рт.ст)

5.2.1.2. Определение плотности с помощью ареометра

Ареометр представляет собой стеклянный тонкостенный, цилиндрический сосуд, расширяющийся внизу и имеющий на конце стеклянный резервуар, заполненный дробью, реже ртутью. В верхней части ареометра имеется шкала с делениями, соответствующими плотности жидкости и указанием температуры, при которой следует производить определение. Имеются ареометры для жидкостей легче и тяжелее воды, для серной кислоты, едких щелочей, а также ряд специальных ареометров для измерения плотности спирта (спиртометр), молока (лактомер).

Методика определения. Ареометром определяют плотность с точностью до 0,01. Испытуемую жидкость помещают в цилиндр и при температуре жидкости 20°С осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, на шкале которого предусмотрена ожидаемая величина плотности, Ареометр не выпускают из рук до

тех пор, пока не станет очевидным, что он плавает, при этом необходимо следить, чтобы ареометр не касался стенок и дна цилиндра. Отсчёт производят через 3-4 минуты после погружения по делению на шкале ареометра, соответствующему нижнему мениску жидкости. Отсчет значений плотности темноокрашенных жидкостей производят по верхнему мениску (при отсчёте глаз должен быть на уровне мениска).

Ограничения метода:

- нельзя определить плотность сильно летучих веществ;
- невысокая точность;
- необходимость использования относительно большого количества анализируемой жидкости.

Примеры значений плотностей некоторых лекарственных веществ приведены в таблице 1.

Таблица 1

Значения плотности жидких лекарственных веществ

№ п/п	Лекарственное вещество	Плотность
1	Спирт этиловый 95%	0,812-0,808
2	Валидол	0,894-0,907
3	Фторотан	1,865-1,870
4	Диэтиламид никотиновой кислоты	1,058-1,066
5	Хлороформ	1,474-1,483
6	Хлорэтил	0,919-0,923 при 0С
7	Эфир для наркоза	0,713-0,714
8	Эфир медицинский	0,714-0,717
9	Кислота хлористоводородная разведенная	1,038-1,039
10	Кислота хлористоводородная	1,122-1,124

5.2.2. Кислотность, щелочность, рН

Определённую информацию о степени чистоты лекарственных средств даёт значение рН растворов (ГФ XI, вып. 1, с. 113). По этому показателю можно судить о наличии примесей кислотного или основного характера.

Определение качества лекарственных средств по этому показателю осуществляется по изменению окраски кислотно-основных индикаторов (табл.2).

Таблица 2

Индикаторы, используемые для определения кислотности или щелочности

№ п/п	Индикаторы	Интервал рН перехода цвета	Изменение цвета
1	Метиловый оранжевый	3,0-4,4	Красный – желтый
2	Бромфеноловый синий	3,0-4,6	Желтый – синий
3	Конго красный	3,0-5,2	Сине - фиолетовый – красный
4	Метиловый красный	4,2-6,2	Красный - желтый
5	Бромтимоловый синий	6,0-7,6	Желтый – синий
6	Фенолфталеин	8,2-10,2	Бесцветный – ярко – розовый
7	Тимолфталеин	9,4-10,6	Бесцветный - синий
8	Смешанный (смесь метилового красного и метиленового синего 2:1)	5,4	Фиолетово – красная – зеленая
9	Бумага лакмусовая красная	8,0	Бледно – синяя

Индикаторы, как известно, могут существовать в двух таутомерных формах. В зависимости от концентрации водородных ионов (значении рН среды) преобладает одна из этих форм, обуславливающая определённую окраску раствора. Однако, окраска индикатора указывает только на то, что рН раствора находится в пределах, где доминирует одна из форм индикатора, но не указывает истинного значения.

Например, кислотность или щёлочность водного раствора гексаметилентетрамина по НД определяют по лакмусу и фенолфталеину.

Методика определения. Раствор 4 г препарата в 10 мл воды должны быть щелочными по лакмусу и не давать щелочной реакции по фенолфталеину.

Интервалы рН изменения цвета индикаторов:

- фенолфталеина 8,2 - 10,0 (бесцветный – ярко – розовый);
- лакмуса 5,0 - 8,0 (красный – синий).

Гексаметилентрамин проявляет слабые основные свойства за счёт третичного атома азота, изменяет цвет лакмуса и не изменяет цвет фенолфталеи-

на.

Примесь минеральных кислот в кислоте борной определяют с помощью метилового красного, который не изменяет окраски от действия слабой кислоты борной, но розовеет при наличии в ней примесей минеральных кислот.

В некоторых случаях содержание примесей основного или кислотного характера оценивают количественно. Например, для установления допустимой примеси муравьиной кислоты, образующейся при хранении раствора формальдегида, проводят её алкалиметрическое определение. Данной примеси должно быть в препарате не более 0,2 %.

В большинстве случаев в НД на лекарственные вещества вводится раздел - определение рН, для чего готовят растворы определённой концентрации, при этом указывается интервал значений величины рН. Например, для 5 % раствора сульфацила натрия $\text{pH} = 8,5-9,5$; раствора из 1,5 г кислоты глютаминовой в 30 мл воды $\text{pH} = 3,1-3,7$. В аптеках ежедневно контролируют рН воды очищенной и всех инъекционных растворов до и после стерилизации.

Несоответствие значения рН требованиям НД может быть следствием наличия примесей кислого или основного характера. Такие примеси могут появиться при хранении лекарственных средств, например, вследствие гидролиза растворов, под влиянием щёлочности стекла, при взаимодействии с углекислым газом воздуха и т.д.

5.2.2.1. Способы определения рН растворов

Величина рН характеризует кислотность или основность растворов, так как определяет ход многих химических и биологических процессов. Кроме того, определение рН среды водных растворов солей имеет значение при проведении реакций подлинности и определения чистоты лекарственных средств.

Водородным показателем (рН) называется отрицательный логарифм активности ионов водорода ($\text{pH} = -\lg a_{\text{H}^+}$). Однако, на практике чаще всего используют не значения активностей, а значения концентраций ионов водорода и рН находят по формуле $\text{pH} = -\lg [\text{H}^+]$.

Например, $[\text{H}^+] = 10^{-2}$, $\text{pH} = 2$

Для практического определения рН используют **2 метода:**

- **Потенциометрический;**
- **Колориметрический.**

5.2.2.1.1. Потенциометрическое определение рН

Метод заключается в измерении ЭДС гальванического элемента, состоящего из двух электродов:

- **индикаторного**, потенциал которого зависит от активности определяемых ио-

нов водорода и

- **электрода сравнения** - стандартного электрода с известной величиной потенциала.

В качестве стандартного электрода служат каломельный и хлорсеребряный, а в качестве индикаторного применяют водородный, хингидронный, стеклянный (последний чаще других).

Разница ЭДС между этими двумя электродами соответствующим образом преобразованная в приборе выражается через показатель концентрации ионов водорода.

На практике расчёты при определении pH не производятся, т.к. шкала лабораторных pH-метров градуирована в величинах pH.

Для измерения pH применяют:

- **потенциометры,**
- **pH-метры,**
- **иономеры.**

Измерения pH производят несколько раз из нескольких проб и берут среднее из 3-5 показаний. Время установления показаний 2 минуты. Примеры значений pH растворов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Значения pH растворов некоторых лекарственных веществ

№ п/п	Исследуемый раствор	Интервал значений pH	НД
1	Раствор глюкозы 5%, 10%, 20% для инъекций	3,8-6,5	ФС 42-1483-96
2	Раствор новокаина 0,25%, 0,5%, 1% для инъекций	3,8-4,5	ФС 42-3124-95
3	Вода очищенная	5,0-7,0	ФС 42-2619-97
4	Раствор новокаина 5%	5,0-6,5	ФС 42-2709-98
5	Раствор анальгина 10%	6,0-7,5	ФС 42-2085-95
6	Раствор натрия хлорида 0,9% для инъекций	5,0-7,0	ФС 42-2595-99

АНИОН-4100 рН-метр лабораторный переносной



рН-метр серии Анион модель 4100 **предназначен** для измерения:

- активности ионов водорода (рН);
- ЭДС электродных систем;
- окислительно-восстановительного потенциала (Еh);
- температуры водных сред.

Общие сведения:

- выбор удобной для оператора единицы измерения: рН или мВ;
- простое и понятное управление прибором;
- информативный графический дисплей с одновременным отображением значений основного параметра и температуры;
- контроль правильности градуировки по значению крутизны электродной функции;
- автоматическая температурная компенсация.

Таблица 4

Технические характеристики рН-метра Анион 4100

№ п/п	Характеристики	Значения
1	Назначение	предназначен для измерения: <ul style="list-style-type: none">• активности ионов водорода (рН);• ЭДС электродных систем;• окислительно-восстановительного потенциала (Еh);• температуры водных

		сред.
2	ЭДС, Eh, мВ:	
	- диапазон	+/- 2000
	- дискретность	1
	- погрешность	+/-1
3	pH:	
	- диапазон	-2...14
	- дискретность	0,01
	- погрешность	+/-0,02
4	T, C:	
	- диапазон	От 0 до +100
	- дискретность	0,1
	- погрешность	+/-0,3
5	Градуировка:	
	-максимальное число точек	6
	-автораспознавание БР	Нет
	-контроль	По крутизне
	-напоминание о градуировке	Есть
6	АТК:	
	-диапазон	От 0 до +80C
	-погрешность	0,04 ед pH
7	Автостабилизация отключаемая	Есть
8	Допусковой контроль, min/max	Есть
9	Автоматическое вычисление результатов измерения при параллельных определениях	Нет
10	Электронный блокнот, групп записи (ЭДС + pH + C)	100
11	Регистрация времени и даты	Есть
12	Интерфейс связи RS232C	Есть
13	Питание сетевое, сетевой адаптор	9 В+/-10%; 1Вт
14	Питание автономное	Не менее 20 часов
15	Габаритные размеры	220*180*75 мм

5.2.2.1.2. Колориметрический метод

Метод основан на свойстве индикаторов - изменять свою окраску в зависимости от активности ионов водорода в определенном интервале рН. Определение рН проводят с помощью индикаторов и стандартных буферных растворов.

Буферные растворы позволяют точно регулировать концентрацию ионов водорода и гидроксидов, следовательно, делают возможным контроль реакций, зависящих от степени кислотности.

Буферными растворами являются смеси слабых кислот и оснований с солями этих кислот или оснований.

Требования к стандартным буферным растворам:

1. Растворы должны обладать высокой буферной емкостью
2. Их состав не должен изменяться во времени
3. Растворы должны иметь малый температурный коэффициент
4. Вещества, из которых готовят буферные растворы, должны быть устойчивы и легко получаться в чистом виде.

Точному определению рН исследуемого раствора колориметрическим методом должно предшествовать приблизительное определение рН с помощью индикаторной бумаги или индикатора, обладающего широкой областью перехода. Выбирают соответствующий индикатор, который должен показывать переходную окраску, отличную от окраски кислотной и основной форм индикатора. Затем готовится серия буферных растворов (5-6) с интервалом 0,2 рН или 0,1 рН.

Методика определения. К равному объему исследуемого и буферных растворов прибавляют одинаковый объем раствора индикатора. Затем окраска исследуемого раствора сравнивается с окраской буферных, и из них выбирается раствор, совпадающий по окраске. Значение рН выбранного буферного раствора соответствует рН исследуемого раствора.

Недостатки метода:

- Определение проводится визуально и может присутствовать ошибка, связанная субъективным характером выбора;
- Невозможно его применение в окрашенных и мутных растворах, в присутствии окислителей или восстановителей, других веществ, способных вступать во взаимодействие с индикатором.

5.3.ЛАБОРАТОРНЫЕ РАБОТЫ

5.3.1.Лабораторная работа №1 по теме №4

Тема: “Определение кислотности, щелочности или pH растворов лекарственных веществ”.

Цель работы. Закрепить и углубить знания по определению pH среды растворов с помощью индикаторов или потенциометрическим методом.

Самостоятельная подготовка. Протолитическая теория кислот и оснований. Определение pH колориметрическим и потенциометрическим методами.

Объекты исследования: калия бромид (субстанция), натрия бромид (субстанция), калия хлорид (субстанция), натрия хлорид (субстанция), натрия бензоат (субстанция), натрия салицилат (субстанция), калия иодид (субстанция), магния сульфат (субстанция), стрептоцид (субстанция), терпингидрат (субстанция), глюкоза (субстанция), анестезин (субстанция), раствор аскорбиновой кислоты 5% для инъекций, вода очищенная, раствор кальция хлорида 10% для инъекций, раствор глюкозы 5%, 10%, 25% или 40% для инъекций, раствор магния сульфата 25% для инъекций, раствор натрия хлорида 0,9%, реополиглюкин, ацисоль, полиглюкин, гемодез, хлосоль, раствор маннита 15%, реглюман.

Оборудование: электронные весы, pH-метр, водяная баня.

Посуда: пипетки, цилиндр, пробирки, химический стакан.

Реактивы: вода очищенная, спирт этиловый 95%.

Индикаторы: раствор фенолфталеина, раствор бромтимолового синего.

Титрованные растворы: 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, 0,02М раствор гидроксида натрия, 0,02М раствор кислоты хлористоводородной, 0,1М раствор гидроксида натрия, 0,01М раствор гидроксида натрия, 0,05М раствор гидроксида натрия, 0,05М раствор кислоты хлористоводородной.

Нормативная документация (НД): ГФ Х, Статьи.

Задание 1. *Определить кислотность или щелочность растворов лекарственных веществ*

Для выполнения испытаний подбирают из таблицы 1 два лекарственных вещества. Там же приведены условия определения кислотности или щелочности, согласно соответствующих НД. Если в указанных условиях первоначальная или конечная окраска испытуемого раствора не соответствует указанной в ФС, лекарственное вещество не отвечает ее требованиям.

Таблица 1

Условия определения кислотности или щелочности растворов некоторых лекарственных веществ

Лекарственное вещество	Приготовление раствора	Индикатор	Условия изменения окраски индикатора	Требования ФС
1	2	3	4	5
Калия бромид/Натрия бромид	1,0 г на 10 мл воды	фенолфталеин	0,1 мл 0,1М раствора кислоты хлористоводородной	Розовая окраска не должна появляться ни на холоде, ни при кипячении
Калия хлорид/Натрия хлорид	16,0 г на 160 мл воды. Для определения берут по 50 мл полученного раствора.	Бромтимоловый синий	0,1 мл 0,02М раствора гидроксида натрия	Должно появиться голубое окрашивание
			0,1 мл 0,02М раствора кислоты хлористоводородной	Должно появиться желтое окрашивание
Натрия бензоат	1,0 г на 10 мл воды	фенолфталеин	Не более 0,2мл 0,1М раствора гидроксида натрия	Должно появиться розовое окрашивание
Натрия салицилат	2,0 г на 20 мл воды	фенолфталеин	Не более 0,2мл 0,1М раствора гидроксида натрия	Должно появиться розовое окрашивание
Калия иодид	1,0 г на 10 мл воды	фенолфталеин	0,2 мл 0,02М раствора кислоты хлористоводородной	Розовая окраска не должна появляться

Магния сульфат	2,0 г на 20 мл воды. Для определения берут 5 мл раствора и прибавляют 5 мл воды	фенолфталеин	Не более 0,1 мл 0,01М раствора гидроксида натрия	Должно появиться розовое окрашивание
Стрептоцид	0,8 г взбалтывают с 40 мл воды, нагревают 5 минут при температуре 40 С, фильтруют. Для определения берут 25 мл.	Бромтимоловый синий	Не более 0,05 мл 0,05М раствора гидроксида натрия	Желтое окрашивание должно перейти в голубое
Терпингидрат	0,4 г кипятят с 40 мл воды до полного растворения	Бромтимоловый синий	0,1 мл 0,05М раствора гидроксида натрия	Зеленое окрашивание должно измениться до синего
			0,1 мл 0,05М раствора кислоты хлористоводородной	Зеленое окрашивание должно измениться до желтого
Глюкоза	5,0 г на 10 мл воды. Растворяют при нагревании на водяной бане при температуре 60С. По охлаждении разводят свежeproкипяченной и охлажденной водой до 100 мл. Для определения берут	фенолфталеин	0,2 мл 0,01М раствора гидроксида натрия	Должно появиться розовое окрашивание.

	10 мл полученного раствора.			
Анестезин	1 г на 10 мл спирта этилового	Фенолфталеин	Не более 0,1 мл 0,05М раствора гидроксида натрия	Должно появиться розовое окрашивание

Результаты испытания студент оформляет в виде таблицы 2.

Таблица 2

Результаты определения кислотности или щелочности

Лекарственное вещество (русское и латинское название, структурная формула)	Приготовление раствора для проведения анализа	Индикатор (структурная формула, переход окраски), условия изменения окраски индикатора	Требования НД	Заключение о соответствии требованиям НД

Задание 2. Определить рН растворов лекарственных веществ потенциометрическим методом

Потенциометрический метод используется тогда, когда в соответствующей НД указан интервал значений рН раствора лекарственного вещества. Для некоторых лекарственных веществ в НД конкретно указано, что рН их растворов определяют потенциометрически. В этих случаях нельзя использовать колориметрический метод.

Прежде чем приступить к измерению рН растворов, необходимо ознакомиться с правилами работы на имеющемся приборе. Прибор включают за 15-20 минут до начала измерений для обеспечения стабильной его работы. Затем проверяют правильность положения всех переключателей. Устанавливают нужную температуру опыта и проводят корректировку потенциометра по буферному раствору с определенным значением рН. Желательно, чтобы значение его рН было близко к тому, которое следует установить.

В качестве объектов исследования используют лекарственные вещества, приведенные в таблице 3.

Таблица 3

**Значение рН растворов некоторых лекарственных веществ
(потенциометрический метод)**

Объекты исследования	Требования НД
Раствор аскорбиновой кислоты 5% для инъекций	6,0-7,0
Вода очищенная	5,0-6,8
Раствор кальция хлорида 10% для инъекций	5,5-7,0
Раствор глюкозы 5%, 10%, 25% или 40% для инъекций	3,0-4,0
Раствор магния сульфата 25% для инъекций	6,2-8,0
Раствор натрия хлорида 0,9%	5,0-7,0
Реополиглюкин	4,0-6,5
Ацисоль	6,5-7,5
Полиглюкин	4,0-6,5
Гемодез	5,0-7,0
Хлосоль	6,5-7,5
Раствор маннита 15%	5,0-7,0
Реоглюман	4,0-6,5

Для выполнения испытания в химический стакан наливают 30-50 мл испытуемого раствора, погружают в него электроды и производя отсчет рН. При пользовании микроэлектродами необходимый объем раствора уменьшают до 1 мл. Измерения повторяют 3-5 раз и рассчитывают среднее значение из всех показаний.

Полученные результаты сравнивают с нормами, указанными в таблице 3 и оформляют в виде таблицы 4.

Таблица 4

Результаты определения рН растворов потенциометрическим методом

Лекарственное вещество (русское и латинское название, структурная формула)	Марка прибора, используемые электроды, точность измерения, погрешность.	Буферные растворы, используемые для настройки прибора	Результаты измерений рН				Заключение о соответствии / несоответствии требованиям НД
			1	2	3	среднее	

5.3.2.Лабораторная работа №2 по теме №4

Тема: “*Определение плотности лекарственных веществ*”.

Цель работы. Освоить методику оценки доброкачественности лекарственных средств по плотности.

Самостоятельная подготовка. Методы определения плотности.

Объекты исследования: кислота хлористоводородная разведенная, эфир для наркоза, раствор камфоры в масле 20% для инъекций, хлороформ, нашатырно-анисовые капли, масло эвкалиптовое, масло касторовое, масло вазелиновое, сироп сахарный, раствор формальдегида, спирт этиловый 95%, 90%, 70%, 40%, сироп парацетамола 2,4%, “Пертуссин”(сироп), воск белый, воск желтый, спермацет.

Оборудование: электронные весы, аналитические весы, ареометр, пикнометр.

Посуда: цилиндр, химический стакан.

Реактивы: вода очищенная.

Индикаторы: нет

Титрованные растворы: нет

Нормативная документация (НД): ГФ Х, Статьи.

Задание 1. *Определить значение плотности жидких лекарственных веществ с помощью пикнометра*

Вещество для определения подбирают по таблице 1.

Таблица 1

Значение плотности некоторых веществ и растворов

Объект исследования	Значение плотности
Кислота хлористоводородная разведенная	От 1,038 до 1,039
Эфир для наркоза	От 0,713 до 0,714
Раствор камфоры в масле 20% для инъекций	От 0,923 до 0,926
Хлороформ	От 1,474 до 1,483
Нашатырно-анисовые капли	Не более 0,875
Масло эвкалиптовое	От 0,910 до 0,930
Масло касторовое	От 0,948 до 0,968
Масло вазелиновое	От 0,875 до 0,890
Сироп сахарный	От 1,301 до 1,313
Раствор формальдегида	От 1,078 до 1,093
Спирт этиловый 95%	От 0,812 до 0,818

Спирт этиловый 90%	От 0,826 до 0,830
Спирт этиловый 70%	От 0,883 до 0,886
Спирт этиловый 40%	От 0,946 до 0,947
Сироп парацетамола 2,4%	От 1,220 до 1,240
“Пертуссин”(сироп)	От 1,450 до 1,500
Воск белый	От 0,967 до 0,973
Воск желтый	От 0,950 до 0,965
Спермацет	От 0,938 до 0,944

Методика определения. Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г, заполняют с помощью воронки водой очищенной немного выше метки, закрывают пробкой и выдерживают в течение 20 минут в термостате, в котором поддерживают постоянную температуру воды 20С с точностью до 0,1С. При этой температуре уровень воды в пикнометре доводят водой до метки, быстро отбирая излишек воды при помощи пипетки или свернутой в трубку фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и выдерживают в термостате еще 10 минут, проверяя положение мениска по отношению к метке. Затем пикнометр вынимают из термостата, фильтровальной бумагой вытирают внутреннюю поверхность горлышка пикнометра, а также весь пикнометр снаружи, оставляют под стеклом аналитических весов в течение 10 минут и взвешивают.

Пикнометр освобождают от воды, высушивают, споласкивая последовательно спиртом и эфиром (сушить пикнометр путем нагревания не допускается), удаляют остатки эфира продуванием воздуха, заполняют пикнометр испытуемой жидкостью и затем производят те же операции, что и с водой очищенной.

Плотность ρ_{20} (г/см³) вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = ((m_2 - m) \cdot 0.99703 / (m_1 - m)) + 0.0012$$

где:

m – масса пустого пикнометра в граммах;

m_1 – масса пикнометра с водой очищенной в граммах;

m_2 – масса пикнометра с испытуемой жидкостью в граммах;

0.99703 – значение плотности воды очищенной при 20С (в г/см³ с учетом плотности воздуха);

0,0012 – плотность воздуха при 20С и при барометрическом давлении 1011 гПа (760 мм.рт.ст)

Результаты, полученные при определении плотности, оформляют в виде таблицы 2.

Таблица 2

Результаты определения плотности лекарственного вещества

Лекарственное вещество (русское и латинское название)	m, г	m1, г	m2, г	p, г/см ³	Требование НД	Заключение о соответствии требованиям НД

Задание 2. Определение значения плотности твердого жира или воска с помощью пикнометра

Вещество для определения подбирают по таблице 1.

Методика определения. Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г, заполняют с помощью воронки водой очищенной немного выше метки, закрывают пробкой и выдерживают в течение 20 минут в термостате, в котором поддерживают постоянную температуру воды 20С с точностью до 0,1С. При этой температуре уровень воды в пикнометре доводят водой до метки, быстро отбирая излишек воды при помощи пипетки или свернутой в трубку фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и выдерживают в термостате еще 10 минут, проверяя положение мениска по отношению к метке. Затем пикнометр вынимают из термостата, фильтровальной бумагой вытирают внутреннюю поверхность горлышка пикнометра, а также весь пикнометр снаружи, оставляют под стеклом аналитических весов в течение 10 минут и взвешивают с этой же точностью.

Пикнометр освобождают от воды, высушивают, споласкивая последовательно спиртом и эфиром (сушить пикнометр путем нагревания не допускается), удаляют остатки эфира продуванием воздуха.

В пикнометр вливают при помощи пипетки или небольшой воронки с тонко-оттянутым концом расплавленный жир или воск в таком количестве, чтобы он занимал 1/3 – 1/2 объема пикнометра. Пикнометр ставят на 1 час без пробки в горячую воду, затем охлаждают до 20 С, вытирают насухо и взвешивают; доводят до отметки водой при 20С, вытирают насухо и вновь взвешивают. В обеих фазах и на поверхности их раздела не должно быть пузырьков воздуха.

Плотность p_{20} (г/см³) вычисляют по формуле:

$$P_{20} = ((m_2 - m) \cdot 0.99703 / (m_1 + m_2) - (m + m_3)) + 0.0012$$

где:

m – масса пустого пикнометра в граммах;

m1 – масса пикнометра с водой очищенной в граммах;

m2 – масса пикнометра с жиром в граммах;

m_3 – масса пикнометра с жиром и водой в граммах;

0.99703 – значение плотности воды очищенной при 20С (в г/см³ с учетом плотности воздуха);

0,0012 – плотность воздуха при 20С и при барометрическом давлении 1011 гПа (760 мм.рт.ст)

Результаты, полученные при определении плотности, оформляют в виде таблицы 3.

Таблица 3

Результаты определения плотности лекарственного вещества

Лекарственное вещество (русское и латинское название)	m, г	m1, г	m2, г	m3, г	ρ , г/см ³	Требование НД	Заключение о соответствии требованиям НД

Задание 3. Определить значение плотности лекарственного вещества с помощью ареометра

Вещество для определения подбирают по таблице 1.

Методика определения. Испытуемую жидкость помещают в цилиндр и при температуре жидкости 20С и осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, на шкале которого предусмотрена ожидаемая величина плотности. Ареометр не выпускают из рук до тех пор, пока не станет очевидным, что он плавает; при этом необходимо следить, чтобы ареометр не касался стенок и дна цилиндра. Отсчет производят через 3-4 минуты после погружения по делению на шкале ареометра, соответствующему нижнему мениску жидкости (при отсчете глаз должен быть на уровне мениска). В случае определения плотности темноокрашенных жидкостей отсчет производят по верхнему мениску.

Результаты, полученные при определении плотности, оформляют в виде таблицы 4.

Таблица 4

Результаты определения плотности лекарственного вещества

Лекарственное вещество (русское и латинское название)	ρ , г/см ³	Требование НД	Заключение о соответствии требованиям НД

Билеты входного контроля по теме №4

Билет 1

- 1.С какой целью определяют плотность?
- 2.Какие виды золы определяются при анализе лекарственного растительного сырья?

Билет 2

- 1.С помощью каких приборов можно проводить определение плотности?
- 2.Напишите формулу расчета общей золы.

Билет 3

- 1.С какой целью определяется общая зола?
- 2.Укажите единицы измерения плотности.

Билет 4

- 1.В каком случае проводят определение плотности с помощью пикнометра?
- 2.В чем охлаждают тигель после прокаливания?

Билет 5

- 1.Какой вид золы, согласно требованиям ФС, определяется для индивидуальных лекарственных веществ?
- 2.С какой точностью определяют плотность с помощью пикнометра?

Билет 6

- 1.С какой целью определяется зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте?
- 2.Какую массу лекарственного растительного сырья подвергают анализу при определении зольного остатка?

Билет 7

- 1.Определение каких веществ не допускается с помощью ареометра?
- 2.Какой прибор используют для получения зольного остатка?

Билет 8

- 1.При какой температуре проводят прокаливание анализируемого образца?
- 2.Чем отличается методика определения золы общей от нерастворимой в хлористоводородной кислоте?

Билет 9

1. С какой целью определяется сульфатная зола?
2. С какой точностью взвешивается пикнометр?

Билет 10

1. Как заполняют пикнометр жиром или воском?
2. В каком случае постоянная масса считается достигнутой?

Билет 11

1. При какой температуре проводят определение плотности?
2. Что означает понятие «фильтр беззольный»?

Билет 12

1. Как сушат пикнометры при определении плотности?
2. В чем проводят сжигание и прокаливание анализируемых образцов?

Билет 13

1. С какой точностью проводят определение плотности при использовании ареометра?
2. Что означает термин «точная навеска»?

Билет 14

1. Какую массу анализируемого препарата подвергают анализу при определении зольного остатка?
2. Чем отличается определение сульфатной золы от золы общей?

Билет 15

1. С какой целью проводится предварительное сжигание анализируемого образца перед его прокаливанием?
2. С помощью какого прибора поддерживают постоянную температуру при определении плотности?

Билет 16

1. В каких случаях проводят определение плотности с помощью ареометра?
2. Какие виды золы определяют при анализе таблеток?

Тестовые задания по фармацевтической химии по теме №4.

“Определение pH”

1. Колориметрическое определение pH проводят с использованием:

1. индикаторов
 2. стандартных буферных растворов
 3. колориметров
 4. спектрофотометра
- а) правильный ответ – 1,2,3,4
б) правильный ответ – 1,2,3
в) правильный ответ – 1,2
г) правильный ответ – 3,4

2. Какие из нижеперечисленных индикаторов входят в состав универсального индикатора:

1. бромкрезоловый пурпурный
 2. метиловый оранжевый
 3. тропеолин 00
 4. фенолфталеин
 5. кристаллический фиолетовый
- а) правильный ответ – 1,2
б) правильный ответ – 1,2,3,4
в) правильный ответ – 2,3,5
г) правильный ответ – 1,2,3

3. Измерение pH растворов лекарственных веществ проводят при температуре:

- а) $20 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$
б) $30 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$
в) $25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$

4. При приготовлении растворов лекарственных веществ для определения pH навеска массы вещества берется с точностью:

- а) до 0,0002 г
б) до 0,001 г
в) до 0,01 г

5. При калибровке рН-метров используется

- а) универсальный индикатор
- б) стеклянный электрод
- в) буферные растворы

6. Кислотность или щелочность раствора лекарственного вещества является показателем для определения:

- а) доброкачественности
- б) подлинности

7. Показатель кислотность или щелочность растворов лекарственных веществ определяют:

- 1. по окраске индикатора или ее изменению
- 2. по количеству титрованного раствора щелочи или кислоты, затраченное на нейтрализацию
- 3. потенциометрически
 - а) правильный ответ – 1,2
 - б) правильный ответ – 1,3
 - в) правильный ответ – 1,2,3
 - г) правильный ответ – 2,3

8. С помощью кислотности или щелочности в растворах лекарственных веществ определяют:

- а) концентрацию катиона водорода и гидроксид-аниона
- б) наличие свободных кислот и оснований
- в) общую концентрацию ионизированных и неионизированных форм кислот и оснований

9. Величину рН определяют методом:

- 1. рефрактометрии
- 2. потенциометрии
- 3. поляриметрии
- 4. колориметрии
 - а) правильный ответ – 2,4
 - б) правильный ответ – 1,2,3
 - в) правильный ответ – 4
 - г) правильный ответ – 1,2

10. Величину рН инъекционных растворов по ФС определяют методом:

- а) колориметрии
- б) потенциометрии

11. При определении кислотности или щелочности растворов лекарственных веществ используют индикаторы:

- 1. метиловый оранжевый
 - 2. метиловый красный
 - 3. кислотный хром темно-синий
 - 4. бромтимоловый синий
 - 5. фенолфталеин
- а) правильный ответ- 1,2
 - б) правильный ответ 1,4,5
 - в) правильный ответ – 1,2,4,5
 - г) правильный ответ – 4,5

12. Для измерения рН в качестве индикаторных электродов используют:

- 1. стеклянный
 - 2. хингидронный
 - 3. водородный
 - 4. хлорсеребряный
- а) правильный ответ- 1,2
 - б) правильный ответ 1,2,3
 - в) правильный ответ – 1,2,3,4
 - г) правильный ответ – 2,4

13. При колориметрическом определении рН растворов лекарственных веществ окраска индикатора зависит от:

- а) активность ионов водорода
- б) природа вещества
- в) удельного вращения

14. Показателем рН называется выраженный в логарифмических единицах с отрицательным знаком:

- а) показатель концентрации ионов (катионов) металлов
- б) показатель концентрации ионов водорода
- в) показатель концентрации ионов (анионов)

“Определение плотности”

1.Плотность по ГФ-ХІ определяют с помощью:

1. пикнометра
 2. рефрактометра
 3. ареометра
 4. поляриметра
- а) правильный ответ- 1,2,3
б) правильный ответ- 1,3
в) правильный ответ- 1,2,3,4
г) правильный ответ- 1

2.Сколько методов определения плотности приведено в ГФ-ХІ:

- а) один
б) два
в) три
г) четыре

3.Термостатирование пикнометра проводят при температуре:

- а) 20⁰С
б) 30⁰С
в) 37⁰С
г) 40⁰С

4.Как освобождают пикнометр от остатков воды по ГФ-Х1 ?

- а) высушивают в сушильном шкафу
б) споласкивают последовательно спиртом и эфиром
в) споласкивают спиртом

5.С помощью пикнометра определяют плотность с точностью до:

- а) 0,001
б) 0,0001
в) 0,01

6.Ареометром определяют плотность с точностью до:

- а) 0,001
б) 0,0001
в) 0,01

7. По какой формуле рассчитывают плотность жидкостей:

а) $\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0.99703}{m_1 - m} + 0.0012$

б) $\rho_{20} = \frac{(m_1 - m) \cdot 0.99703}{m_2 - m} + 0.0012$

в) $\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0.99703}{(m_1 + m_2) - (m + m_3)} + 0.0012$

8. По какой формуле рассчитывают плотность жиров и восков:

а) $\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0.99703}{m_1 - m} + 0.0012$

б) $\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0.99703}{(m_1 + m_2) - (m + m_3)} + 0.0012$

в) $\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0.99703}{(m_1 + m_3) - (m + m_2)} + 0.0012$

9. Пикнометр расплавленным жиром или воском по ГФ-Х1 должен быть заполнен:

- а) полностью
- б) на 1/3 – 1/2 объема
- в) на 1/5 объема

10. Сухой пикнометр взвешивают с точностью до:

- а) 0,0002
- б) 0,00001
- в) 0,001

11. ФС требует определения плотности:

- 1. спирта этилового
 - 2. глицерина
 - 3. масла вазелинового
 - 4. парафина
- а) правильный ответ- 1,2,3
 - б) правильный ответ- 1,3
 - в) правильный ответ- 1,2,3,4
 - г) правильный ответ- 1,4

12. Пред определением плотности пикнометр вначале заполняют:

- а) водой очищенной
- б) спиртом этиловым
- в) эфиром

13. Допускается ли определение плотности сильнолетучих веществ ареометром:

- а) да
- б) нет

14. Можно ли пользоваться ареометром при определении плотности вазелинового масла:

- а) да
- б) нет

15. Зависит ли значение плотности от температуры:

- а) да
- б) нет

16. Плотность жидкостей ρ_{20} (г/см³) вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0.99703}{m_1 - m} + 0.0012$$

Установите соответствие: индекс – значение

- | | |
|------------|---|
| 1. m | а) масса пустого пикнометра с испытуемой жидкостью, г |
| 2. m_1 | б) масса пустого пикнометра, г |
| 3. m_2 | в) масса пикнометра с водой очищенной, г |
| 4. 0,99703 | г) плотность воздуха при 20 ⁰ С и давлении 760 мм.рт.ст. |
| 5. 0,0012 | д) значение плотности воды при 20 ⁰ С |

17. Плотность жиров и воска вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0.99703}{(m_1 + m_3) - (m + m_2)} + 0.0012$$

Установите соответствие: индекс – значение:

- | | |
|------------|---|
| 1. m | а) масса пустого пикнометра с водой очищенной, г |
| 2. m_1 | б) масса пикнометра с жиром и водой, г |
| 3. m_2 | в) масса пикнометра с жиром, г |
| 4. m_3 | г) масса пустого пикнометра, г |
| 5. 0,99703 | д) плотность воздуха при 20 ⁰ С и давлении 760 мм.рт.ст. |
| 6. 0,0012 | е) значение плотности воды при 20 ⁰ С |

18. При определении плотности жиров и воска пикнометр с жиром ставят в горячую воду:

- а) на 2 часа
- б) на 1 час
- в) на 10 минут

19. Плотность определяют для следующих веществ:

- 1. анестезин
 - 2. формалин
 - 3. глицерин
 - 4. воск
- а) правильный ответ- 1,2,3,4
 - б) правильный ответ- 1,3
 - в) правильный ответ- 1,4
 - г) правильный ответ- 2,3,4

20. Концентрацию спирта этилового определяют:

- 1. рефрактометрически
 - 2. по плотности
 - 3. поляриметрически
- а) правильный ответ- 1,2,3
 - б) правильный ответ- 1,2
 - в) правильный ответ- 2,3

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по теме №4

1. Можно ли по кислотности или щелочности раствора препарата судить о его доброкачественности и сделать заключение о его подлинности?

Судить о доброкачественности можно. О подлинности говорить нельзя, т.к. требуются и другие доказательства подлинности.

2. Чем объяснить изменение окраски растворов кислотно – основных индикаторов при изменении рН среды? Ответ проиллюстрируйте примером.

Индикаторы находятся в различных таутомерных формах в зависимости от рН среды. Разные таутомерные формы имеют различную окраску. *Дать пример метилового оранжевого (интервал перехода 3,1-4,4 розовый-оранжевый-желтый).*
 $\text{Hind} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{Ind}^-$. Изменение цвета индикатора вызывается смещением равновесия

3. Какой из двух используемых ГФ Х методов определения рН среды растворов (колориметрический или потенциометрический) имеет большие возможности и дает более объективные данные и почему?

Потенциометрический метод более точный, имеет меньше ограничений по наличию окислителей или восстановителей, применим к окрашенным и гелеобразным растворам.

4. Какие марки отечественных потенциометров Вам известны?

ЭВ-74, рН-340.

5. В чем принципиальная разница индикаторного электрода и электрода сравнения? Какие типы электродов используются в рН-метрии?

Индикаторный электрод (стеклянный, хингидронный), потенциал которого зависит от активности ионов водорода. Электрод сравнения - стандартный электрод с известным значением потенциала.

6. Какова методика определения рН среды растворов колориметрическим методом?

Определяют ориентировочное значение рН раствора с помощью универсального индикатора. Берут 5-6 буферных растворов с шагом 0,2 единицы рН, добав-

ляют индикатор (2-3) капли к пробе и буферным растворам в пробирках и сравнивают окраску испытуемого раствора и буферных. рН равно тому буферному раствору, окраска которого ближе по цвету с окраской испытуемого раствора.

7. При колориметрическом определении рН среды по окраске испытуемого раствора с универсальным индикатором было установлено значение рН около 5. Какой индикатор следует выбрать для определения рН раствора данного препарата?

Метиловый красный. Интервал перехода: 4,4 - 6,2. Показатель титрования 5,4.

8. При определении доброкачественности натрия п-аминосалицилата устанавливают кислотность или щелочность его раствора. Для этого 11,0 г препарата растворяют в 10 мл воды и прибавляют несколько капель фенолфталеина. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,05н. растворов соляной кислоты или гидроксида натрия. Какой цвет раствора будет при добавлении гидроксида натрия и какой при добавлении соляной кислоты? Чем объяснить изменение окраски раствора? Приведите химические формулы различных таутомерных форм индикатора.

При добавлении щелочи - розовый, при добавлении кислоты - бесцветный. Интервал перехода фенолфталеина: 8,2 - 10,0

9. Для установления щелочности темисала спиртовой фильтрат, полученный после взбалтывания 1,0 г препарата с 20 мл этанола, не должен приобретать голубого окрашивания от прибавления раствора тимолфталеина. При проверке исследуемого препарата голубое окрашивание появилось. Какую информацию о доброкачественности темисала это дает?

Темисал – теобромин натрий и салицилат натрия. Тимолфталеин - переход окраски от бесцветного к синему в пределах рН от 9,4 до 10,6 . Превышен предел щелочности препарата, т.е. препарат недоброкачественный.

10. Определение кислотности или щелочности водного раствора, полученного при кипячении терпингидрата, проводится по индикатору бромтимоловому синему. Появившееся вначале зеленое окрашивание изменяется от прибавления раствора соляной кислоты или гидроксида натрия. Чем это объясняется? Какая окраска появляется от прибавления кислоты. А какая от щелочи? Напишите уравнение химической реакции, происходящей с индикатором.

Интервал перехода: 6,0(желтый) -(зеленый) - 7,6(синий). Зеленое окрашивание говорит о том, рН раствора выше 6,0 и меньше 7,6. При добавлении кислоты рН будет меньше 6,0 и появится желтое окрашивание. При добавлении щелочи рН будет больше 7,6 и появится синее окрашивание.

11. Фармакопейный раствор коразола 10%-ный для инъекций должен иметь рН 6,0-8,0. Приближенное значение рН определялось с помощью универсального индикатора. Что это за индикатор и какова методика определения? Что такое стандартные буферные растворы?

Универсальный индикатор - состав из четырех индикаторов (бромтимоловый синий, метиловый красный, тимолфталейн, фенолфталейн по 0.1 г в 500 мл этанола, ГФ Х). 2 мл испытуемого раствора помещают в фарфоровую чашку, добавляют 5-6 капель универсального индикатора и сравнивают полученную окраску с цветной шкалой.

По ГФ XI, вып.2, с.97 универсальный индикатор- это: 0,006 г бромкрезолового пурпурового, 0,01 г бромкрезолового зеленого, 0,02 г метилового оранжевого, 0,04 г тропеолина 00, 0,04 г фенолфталейна, 0,05 г тимолового синего, 0,1 г бромтимолового синего.

Стандартные буферные растворы - это растворы с известным значением рН и зависимостью рН этих растворов от температуры.

12. Для определения по ГФ Х щелочности раствор калия ацетата добавляют раствор фенолфталейна. Появляется розовое окрашивание. Аналогично для определения щелочности растворов калия бромида также используют раствор фенолфталейна. Однако при этом раствор должен оставаться бесцветным. Чем объяснить? Как изменяется химическая структура индикатора в первом и во втором случаях?

Интервал перехода окраски фенолфталейна 8,2 - 10,0, показатель титрования - 9,1. Фенолфталейн бесцветный до рН 8,2. Т. е. рН раствора калия бромида менее 8,2.

13. Для установления рН раствора фенилсалицилата 1 г препарата взбалтывают в течение 5 мин с 50 мл воды и фильтруют. Фильтрат должен иметь нейтральную реакцию. Как это доказать?

Потенциометрически или колориметрическим методом.

Нейтральный красный имеет показатель титрования 7,0.

Интервал перехода нейтрального красного: 6,8 - 8,4.

Методики по ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕ УКРАИНЫ

2.2.3 ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ
ОПРЕДЕЛЕНИЕ pH

pH — число, условно характеризующее концентрацию ионов водорода в водных растворах. На практике pH определяют экспериментально. pH испытуемого раствора связано с pH стандартного раствора (pH_s) следующим уравнением:

$$pH = pH_s - \frac{E - E_s}{k},$$

где:

E — потенциал электрода в испытуемом растворе, в вольтах;

E_s — потенциал того же электрода в растворе с известным pH (pH_s), в вольтах.

Температурный коэффициент (k), выраженный в вольтах, при любой температуре может быть рассчитан по формуле:

$$k = 0.05916 + 0.000198 (t - 25 \text{ } ^\circ\text{C}).$$

Таблица 2.2.3. — 1

Значения k при различных температурах

Температура $^\circ\text{C}$	k
15	0.0572
20	0.0582
25	0.0592
30	0.0601
35	0.0611

Потенциометрическое определение pH проводят путем измерения разности потенциалов между двумя соответствующими электродами, погруженными в испытуемый раствор: один из электродов чувствителен к ионам водорода (обычно стеклянный электрод), второй — электрод сравнения (например, насыщенный каломельный электрод).

Прибор. Измерительным прибором является вольтметр с входным сопротивлением по крайней мере в 100 раз большим, чем сопротивление используемых электродов. Прибор обычно градуируется в единицах pH и должен иметь такую чувствительность, чтобы можно было обнаружить различие по крайней мере 0.05 единиц pH или 0.003 В.

Методика. Все измерения проводят при одной и той же температуре в интервале от 20 $^\circ\text{C}$ до 25 $^\circ\text{C}$,

если нет других указаний в частной статье. Табл. 2.2.3. — 2 показывает зависимость значений pH от температуры для различных стандартных буферных растворов, используемых для калибровки. Если необходимо, учитывают температурные поправки в соответствии с инструкцией предприятия-производителя. Прибор калибруют при помощи буферного раствора калия гидрофталата (первичный стандарт) и одного из буферных растворов с другим значением pH (предпочтительно, одного из приведенных в таблице 2.2.3. — 2). Показания прибора для третьего буферного раствора с промежуточным значением pH не должны отличаться больше, чем на 0.05 единиц pH от табличного значения pH этого раствора. Электроды погружают в испытуемый раствор и измеряют pH в тех же условиях, что и для буферных растворов.

Если прибор используют часто, его калибровку проводят регулярно. В противном случае, калибровка прибора должна проводиться перед каждым измерением.

Все испытуемые растворы и стандартные буферные растворы должны быть приготовлены на воде, свободной от диоксида углерода, P .

Приготовление стандартных буферных растворов

0.05 М раствор калия тетраоксалата. 12.61 г $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Насыщенный при 25 $^\circ\text{C}$ раствор калия гидротартрата. Избыток $\text{K}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$ энергично встряхивают с водой P при температуре 25 $^\circ\text{C}$. Фильтруют или декантируют. Раствор используют свежеприготовленным.

0.05 М раствор калия дигидроцитрата. 11.41 г $\text{K}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл. Раствор используют свежеприготовленным.

0.05 М раствор калия гидрофталата. 10.13 г $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$, предварительно высушенного при температуре от 110 $^\circ\text{C}$ до 135 $^\circ\text{C}$ до постоянной массы, растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

0.025 М раствор калия дигидрофосфата и 0.025 М раствор натрия гидрофосфата. 3.39 г KH_2PO_4 и 3.53 г Na_2HPO_4 , предварительно высушенных в течение двух часов при температуре от 110 $^\circ\text{C}$ до 130 $^\circ\text{C}$ до постоянной массы, растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

0.0087 М раствор калия дигидрофосфата и 0.0303 М раствор натрия гидрофосфата. 1.18 г KH_2PO_4 и 4.30 г Na_2HPO_4 , предварительно высушенных при температуре от 110 °С до 130 °С, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

0.01 М раствор натрия тетрабората. 3.80 г $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл. Хранят, защищая от диоксида углерода.

0.025 М раствор натрия карбоната и 0.025 М раствор натрия гидрокарбоната. 2.64 г Na_2CO_3 и 2.09 г NaHCO_3 растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Методика. В дополнение к стандартным буферным растворам, описанным выше, для калибровки прибора допускается использование насыщенного при 25 °С раствора кальция гидроксида.

Приготовление стандартных буферных растворов

Для приготовления стандартных буферных растворов могут быть использованы реактивы квалификации «Для рН-метрии», х.ч., ч.д.а. или реактивы импортного производства соответствующей чистоты.

Насыщенный при 25 °С раствор кальция гидроксида Р. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ встряхивают в течение часа с водой Р при 25 °С и после отстаивания декантируют или фильтруют. Хранят, защищая от диоксида углерода.

Таблица 2.2.3. — 2.1

рН насыщенного при 25 °С раствора кальция гидроксида

Температура °С	рН
15	12.81
20	12.63
25	12.45
30	12.29
35	12.13

Водородным показателем (рН) называется отрицательный десятичный логарифм активности ионов водорода.

$$\text{pH} = -\lg a_{\text{H}^+}$$

Прибор. Подготовку прибора, электродной системы, а также калибровку прибора проводят в соответствии с инструкцией предприятия-производителя.

Допускается использование в качестве электрода сравнения хлорсеребряного электрода, а также применение электролитического мостика.

Допускается измерение рН в смешанных водно-органических растворителях. В этих случаях, а также для некоторых коллоидных систем полученные значения рН являются условными.

Таблица 2.2.3.— 2

рН стандартных буферных растворов при различных температурах

Температура °С	0.05 М раствор калия тетраоксалаата	Насыщенный при 25 °С раствор калия гидротартрата	0.05 М раствор калия дигидроцитрата	0.05 М раствор калия гидрофталата	0.025 М раствор калия дигидрофосфата и 0.025 М раствор натрия гидрофосфата	0.0087 М раствор калия дигидрофосфата и 0.0303 М раствор натрия гидрофосфата	0.01 М раствор натрия тетрабората	0.025 М раствор натрия карбоната и 0.025 М раствор натрия гидрокарбоната
	$\text{K}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{K}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$	$\text{K}_2\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_7$	$\text{K}_2\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4$	$\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$	$\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	$\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{NaHCO}_3$
15	1.67		3.80	4.00	6.90	7.45	9.28	10.12
20	1.68		3.79	4.00	6.88	7.43	9.23	10.06
25	1.68	3.56	3.78	4.01	6.87	7.41	9.18	10.01
30	1.68	3.55	3.77	4.02	6.85	7.40	9.14	9.97
35	1.69	3.55	3.76	4.02	6.84	7.39	9.10	9.93
$\frac{\Delta \text{pH}^{(1)}}{\Delta t}$	+0.001	-0.0014	-0.0022	+0.0012	-0.0028	-0.0028	-0.0082	-0.0096

(1) - изменение рН на градус Цельсия.

Методики по ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕ УКРАИНЫ

2.2.4. ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ РЕАКЦИЕЙ РАСТВОРА, ПРИБЛИЗИТЕЛЬНЫМ ЗНАЧЕНИЕМ pH И ЦВЕТОМ ИНДИКАТОРОВ

К 10 мл испытуемого раствора прибавляют 0.1 мл раствора индикатора, кроме исключений, указанных в Табл. 2.2.4.-1.

N

Дополнительная информация указана в Табл. 2.2.4.-2.

2.2.5. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ

Относительная плотность d_{20}^{20} вещества представляет собой отношение массы определенного объема этого вещества к массе равного ему объема воды при температуре 20 °С.

Относительную плотность d_{20}^{20} определяют с помощью пикнометра, плотномера, гидростатических весов или ареометра с точностью до числа десятичных знаков, указанных в частной статье. Атмосферным давлением при взвешивании пренебрегают, так как связанная с этим ошибка не превышает единицы в третьем десятичном знаке.

Обычно используют два других определения.

Относительная плотность d_4^{20} вещества представляет собой отношение массы определенного объема этого вещества при температуре 20 °С к массе равного объема воды при температуре 4 °С.

Плотность ρ_{20} вещества – это отношение массы вещества к его объему при температуре 20 °С. Плотность выражают в килограммах на кубический метр ($1 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3} = 10^{-3} \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$).

Числовые соотношения между относительной плотностью и плотностью, в килограммах на кубический метр, выражаются как:

$$\rho_{20} = 998.202 d_{20}^{20}$$

или

$$d_{20}^{20} = 1.00180 \cdot 10^{-3} \rho_{20}$$

$$\rho_{20} = 999.972 d_4^{20}$$

или

$$d_4^{20} = 1.00003 \cdot 10^{-3} \rho_{20}$$

$$d_4^{20} = 0.998230 d_{20}^{20}$$

N

В тех случаях, когда для вещества регламентируют значение *плотности*, ее определение про-

Таблица 2.2.4.-1

Реакция раствора	pH	Индикатор	Цвет
Щелочная	> 8	Лакмусовая бумага Тимоловый синий	Синий Серый или фиолетово-синий
Слабо щелочная	8.0 – 10.0	Фенолфталеин ¹ Тимоловый синий	От бесцветного до розового Серый
Сильно щелочная	> 10	Фенолфталеиновая бумага Тимоловый синий	Красный Фиолетово-синий
Нейтральная	6.0 – 8.0	Метиловый красный Феноловый красный ¹	Желтый Желтый или розовый
Нейтральный по тропеолину ОО	> 3.0	Тропеолин ОО	Желтый
Нейтральный по диметиловому желтому	> 4.0	Диметиловый желтый ¹	Желтый, красный после прибавления 0.1 мл 0.1 М раствора кислоты
Нейтральный по метиловому красному	4.5 – 6.0	Метиловый красный	Оранжево-красный
Нейтральный по фенолфталеину	< 8.0	Фенолфталеин ¹	Бесцветный; розовый или красный после прибавления 0.05 мл 0.1 М раствора основания
Кислая	< 6	Метиловый красный Бромтимоловый синий ²	Оранжевый или красный Желтый
Слабо кислая	4.0 – 6.0	Метиловый красный Бромкрезоловый зеленый	Оранжевый Зеленый или синий
Сильнокислая	< 4	Конго красного бумага Диметиловый желтый ¹	Зеленый или синий Оранжевый или красный

¹ Используют 0.05 мл.

² Используют раствор бромтимолового синего Р1.

Интервалы pH и изменения цвета индикаторов

Название	Интервал pH перехода цвета	Изменение цвета
Метиловый фиолетовый	0.1-1.5	Желтый - зеленый
Малахитовый зеленый	0.1-2.0	Желтый - зеленовато-голубой
Крезоловый красный	0.2-1.8	Красный - желтый
Крезоловый пурпуровый	1.8-2.8	Розово-красный - желтый
Тимоловый синий	1.2-2.8	Красный - желтый
Метиловый фиолетовый	1.5-3.2	Зеленый - фиолетовый
Диметиловый желтый	3.0-4.0	Красный - желтый
Метиловый оранжевый	3.0-4.4	Красный - желтый
Бромфеноловый синий	3.0-4.6	Желтый - синий
Конго красный	3.0-5.2	Сине-фиолетовый - красный
Бромкрезоловый зеленый (синий)	3.8-5.4	Желтый - синий
Ализариновый красный С	4.6-6.0	Желтый - пурпурно-красный
Метиловый красный	4.2-6.2	Красный - желтый
Лакмид	4.4-6.2	Красный - синий
Бромкрезоловый пурпуровый	5.2-6.8	Желтый - пурпуровый
Бромтимоловый синий	6.0-7.6	Желтый - синий
Нейтральный красный	6.8-8.0	Красный - желтый
Феноловый красный	6.8-8.4	Желтый - красный
Крезоловый красный	7.2-8.8	Желтый - пурпурно-красный
α -Нафтолфталеин	7.4-8.6	Желтовато-розовый - зеленовато-синий
Крезоловый пурпуровый	7.4-9.0	Желтый - фиолетовый
Тимоловый синий	8.0-9.6	Желтый - синий
Тимолфталеин	9.4-10.6	Бесцветный - синий
Ализариновый желтый Р	10.0-12.0	Светло-желтый - красно-оранжевый
Малахитовый зеленый	11.4-13.0	Зеленовато-голубой - бесцветный
Индигокармин	11.6-14.0	Синий - желтый

входят одним из нижеприведенных методов, если нет других указаний в частной статье.

Метод 1. Применяют в случае определения плотности жидкостей с точностью до 0.001.

Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0.0002 г, заполняют с помощью сухой воронки дистиллированной водой немного выше метки, закрывают пробкой и выдерживают в течение 20 мин в термостате, в котором поддерживают постоянную температуру воды 20 °С с точностью до 0.1 °С. При этой температуре уровень воды в пикнометре доводят до метки, быстро отбирая излишек воды при помощи пипетки или свернутой в трубку полоски фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и выдерживают в термостате еще 10 мин, проверяя положение мениска по отношению к метке. Затем пикнометр вынимают из термостата, фильтровальной бумагой вытирают внутреннюю поверхность горлышка пикнометра, а также весь

пикнометр снаружи, оставляют под стеклом аналитических весов в течение 10 мин и взвешивают с той же точностью.

Пикнометр освобождают от воды, высушивают, споласкивая последовательно спиртом и эфиром (сушить пикнометр путем нагревания не допускается), удаляют остатки эфира продуванием воздуха, заполняют пикнометр испытуемой жидкостью и затем производят те же операции, что и с дистиллированной водой.

Плотность ρ_{20} (г/см³) вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0.99703}{m_1 - m} + 0.0012,$$

где:

m

— масса пустого пикнометра, в граммах;

m_1

— масса пикнометра с дистиллированной водой, в граммах;

m_2

— масса пикнометра с испытуемой жидкостью, в граммах;

- 0.99703 — значение плотности воды при 20 °С (в г/см³ с учетом плотности воздуха);
 0.0012 — плотность воздуха при 20 °С и барометрическом давлении 1011 гПа (760 мм рт.ст.).

Метод 2. Применяют в случае определения плотности жидкостей с точностью до 0.01.

Испытуемую жидкость помещают в цилиндр и при температуре жидкости 20 °С осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, на шкале которого предусмотрена ожидаемая величина плотности. Ареометр не выпускают из рук до тех пор, пока не станет очевидным, что он плавает; при этом необходимо следить, чтобы ареометр не касался стенок и дна цилиндра. Отсчет производят через 3 - 4 мин после погружения по делению на шкале ареометра, соответствующему нижнему мениску жидкости (при отсчете глаз должен быть на уровне мениска).

Примечания.

1. Определение плотности сильнолетучих веществ ареометром не допускается.
2. В случае определения темноокрашенных жидкостей отсчет производят по верхнему мениску.

Метод 3. Применяют для определения плотности твердых жиров и воска. Точно взвешивают пустой пикнометр, затем взвешивают тот же пикнометр, наполненный дистиллированной водой, температура которой 20 °С. После этого воду удаляют и пикнометр высушивают. Все операции проводят, соблюдая условия, указанные в методе 1.

В пикнометр вливают при помощи пипетки или небольшой воронки с тонкооттянутым концом расплавленный жир или воск в таком количестве, чтобы он занимал 1/3 — 1/2 объема пикнометра. Пикнометр ставят на 1 ч без пробки в горячую воду, затем охлаждают до 20 °С и взвешивают; доводят до метки дистиллированной водой при 20 °С, вытирают насухо и вновь взвешивают. В обеих фазах на поверхности их раздела не должно быть пузырьков воздуха.

Плотность вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0.99703}{(m_1 + m_2) - (m - m_3)} + 0.0012,$$

где:

- m — масса пустого пикнометра, в граммах;
 m_1 — масса пикнометра с дистиллированной водой, в граммах;
 m_2 — масса пикнометра с жиром, в граммах;
 m_3 — масса пикнометра с жиром и водой, в граммах.

2.2.6. ПОКАЗАТЕЛЬ ПРЕЛОМЛЕНИЯ (ИНДЕКС РЕФРАКЦИИ)

Показатель n_λ преломления среды относительно воздуха равен отношению синуса угла падения луча света в воздухе к синусу угла преломления луча света в данной среде.

Если нет других указаний в частной статье, определение показателя преломления проводят при температуре (20 ± 0.5) °С и длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589.3$ нм); показатель преломления, определенный при таких условиях, обозначают индексом n_D^{20} .

Рефрактометры обычно определяют критический угол. В таких приборах основной частью является призма с известным показателем преломления, находящаяся в контакте с анализируемой жидкостью.

Для калибровки приборов используют эталонные жидкости, указанные в Табл. 2.2.6.-1. Значение показателя преломления каждой эталонной жидкости указывается на этикетке.

Таблица 2.2.6.-1

Эталонная жидкость	$\Delta n / \Delta t$ (температурный коэффициент)
Триметилпентан ФСО	- 0.00049
Толуол ФСО	- 0.00056
Метилнафталин ФСО	- 0.00048

При использовании белого света рефрактометры должны быть снабжены компенсационной системой. Прибор должен давать показания с точностью как минимум до третьего десятичного знака и обеспечивать возможность проведения операций при заданной температуре. Цена деления термометра не должна превышать 0.5 °С.

N

Показатель преломления зависит от температуры и длины волны света, при которой проводят определение. В растворах показатель преломления зависит также от концентрации вещества и природы растворителя.

Определение показателя преломления применяется для установления подлинности и чистоты вещества. Метод применяют также для определения концентрации вещества в растворе, которую находят по графику зависимости показателя преломления от концентрации. В этом случае точность измерения показателя преломления должна быть не ниже $\pm 2 \cdot 10^{-4}$. На графике выби-

Методики по USPC 2010

〈 791 〉 pH

For compendial purposes, pH is defined as the value given by a suitable, properly standardized, potentiometric instrument (pH meter) capable of reproducing pH values to 0.02 pH unit using an indicator electrode sensitive to hydrogen-ion activity, the glass electrode, and a suitable reference electrode. The instrument should be capable of sensing the potential across the electrode pair and, for pH standardization purposes, applying an adjustable potential to the circuit by manipulation of "standardization," "zero," "asymmetry," or "calibration" control, and should be able to control the change in millivolts per unit change in pH reading through a "temperature" and/or "slope" control.

Measurements are made at $25 \pm 2^\circ$, unless otherwise specified in the individual monograph or herein.

The pH scale is defined by the equation:

$$\text{pH} = \text{pH}_s + (E - E_s) / k,$$

in which E and E_s are the measured potentials where the galvanic cell contains the solution under test, represented by pH, and the appropriate *Buffer Solution for Standardization*, represented by pH_s , respectively. The value of k is the change in potential per unit change in pH and is theoretically $[0.05916 + 0.000198(t - 25^\circ)]$ volts at any temperature t .

It should be emphasized that the definitions of pH, the pH scale, and the values assigned to the *Buffer Solutions for Standardization* are for the purpose of establishing a practical, operational system so that results may be compared between laboratories. The pH values thus measured do not correspond exactly to those obtained by the definition, $\text{pH} = -\log a_{\text{H}^+}$. So long as the solution being measured is sufficiently similar in composition to the buffer used for standardization, the operational pH corresponds fairly closely to the theoretical pH. Although no claim is made with respect to the suitability of the system for measuring hydrogen-ion activity or concentration, the values obtained are closely related to the activity of the hydrogen-ion in aqueous solutions.

Where a pH meter is standardized by use of an aqueous buffer and then used to measure the "pH" of a nonaqueous solution or suspension, the ionization constant of the acid or base, the dielectric constant of the medium, the liquid-junction potential (which may give rise to errors of approximately 1 pH unit), and the hydrogen-ion response of the glass electrode are all changed. For these reasons, the values so obtained with solutions that are only partially aqueous in character can be regarded only as apparent pH values.

BUFFER SOLUTIONS FOR STANDARDIZATION OF THE PH METER

Buffer Solutions for Standardization are to be prepared as directed in the accompanying

table.* Buffer salts of requisite purity can be obtained from the National Institute of Science and Technology. Solutions may be stored in hard glass or polyethylene bottles fitted with a tight closure or carbon dioxide-absorbing tube (soda lime). Fresh solutions should be prepared at intervals not to exceed 3 months using carbon dioxide-free water. The table indicates the pH of the buffer solutions as a function of temperature. The instructions presented here are for the preparation of solutions having the designated molal (*m*) concentrations. For convenience, and to facilitate their preparation, however, instructions are given in terms of dilution to a 1000-mL volume rather than specifying the use of 1000 g of solvent, which is the basis of the molality system of solution concentration. The indicated quantities cannot be computed simply without additional information.

pH Values of Buffer Solutions for Standardization

Temperature, °C	Potassium Tetraoxalate, 0.05 <i>m</i>	Potassium Biphthalate, 0.05 <i>m</i>	Equimolal Phosphate, 0.05 <i>m</i>	Sodium Tetraborate, 0.01 <i>m</i>	Calcium Hydroxide, Saturated at 25°
10	1.67	4.00	6.92	9.33	13.00
15	1.67	4.00	6.90	9.28	12.81
20	1.68	4.00	6.88	9.23	12.63
25	1.68	4.01	6.86	9.18	12.45
30	1.68	4.02	6.85	9.14	12.29
35	1.69	4.02	6.84	9.10	12.13
40	1.69	4.04	6.84	9.07	11.98
45	1.70	4.05	6.83	9.04	11.84
50	1.71	4.06	6.83	9.01	11.71
55	1.72	4.08	6.83	8.99	11.57
60	1.72	4.09	6.84	8.96	11.45

Potassium Tetraoxalate, 0.05 m— Dissolve 12.61 g of $\text{KH}_3(\text{C}_2\text{O}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in water to make 1000 mL.

Potassium Biphthalate, 0.05 m— Dissolve 10.12 g of $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$, previously dried at 110° for 1 hour, in water to make 1000 mL.

Equimolal Phosphate, 0.05 m— Dissolve 3.53 g of Na_2HPO_4 and 3.39 g of KH_2PO_4 , each previously dried at 120° for 2 hours, in water to make 1000 mL.

Sodium Tetraborate, 0.01 m— Dissolve 3.80 g of $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ in water to make 1000 mL. Protect from absorption of carbon dioxide.

Calcium Hydroxide, saturated at 25°— Shake an excess of calcium hydroxide with water, and decant at 25° before use. Protect from absorption of carbon dioxide.

Because of variations in the nature and operation of the available pH meters, it is not practicable to give universally applicable directions for the potentiometric determinations of pH. The general principles to be followed in carrying out the instructions provided for each instrument by its manufacturer are set forth in the following paragraphs. Examine the electrodes and, if present, the salt bridge prior to use. If necessary, replenish the salt bridge solution, and observe other precautions indicated by the instrument or electrode manufacturer.

To standardize the pH meter, select two *Buffer Solutions for Standardization* whose difference in pH does not exceed 4 units and such that the expected pH of the material under test falls between them. Fill the cell with one of the *Buffer Solutions for Standardization* at the temperature at which the test material is to be measured. Set the "temperature" control at the temperature of the solution, and adjust the calibration control to make the observed pH value identical with that tabulated. Rinse the electrodes and cell with several portions of the second *Buffer Solution for Standardization*, then fill the cell with it, at the same temperature as the material to be measured. The pH of the second buffer solution is within ± 0.07 pH unit of the tabulated value. If a larger deviation is noted, examine the electrodes and, if they are faulty, replace them. Adjust the "slope" or "temperature" control to make the observed pH value identical with that tabulated. Repeat the standardization until both *Buffer Solutions for Standardization* give observed pH values within 0.02 pH unit of the tabulated value without further adjustment of the controls. When the system is functioning satisfactorily, rinse the electrodes and cell several times with a few portions of the test material, fill the cell with the test material, and read the pH value. Use carbon dioxide-free water (see *Water* in the section *Reagents, Indicators, and Solutions*) for solution or dilution of test material in pH determinations. In all pH measurements, allow a sufficient time for stabilization.

Where approximate pH values suffice, indicators and test papers (see *Indicators and Indicator Test Papers*, in the section *Reagents, Indicators, and Solutions*) may be suitable.

For a discussion of buffers, and for the composition of standard buffer solutions called for in compendial tests and assays, see *Buffer Solutions* in the section *Reagents, Indicators, and Solutions*.

* Commercially available buffer solutions for pH meter standardization, standardized by methods traceable to the National Institute of Standards and Technology (NIST), labeled with a pH value accurate to 0.01 pH unit may be used. For standardization solutions having a pH lower than 4, a labeled accuracy of 0.02 is acceptable. Solutions prepared from ACS reagent grade materials or other suitable materials, in the stated quantities, may be used provided the pH of the resultant solution is the same as that of the solution prepared from the NIST certified material.

Методики по USPC 2010

〈 301 〉 ACID-NEUTRALIZING CAPACITY

NOTE—All tests shall be conducted at a temperature of $37 \pm 3^\circ$.

Standardization of pH Meter— Standardize a pH meter using the 0.05 m potassium biphthalate and 0.05 m potassium tetraoxalate standardizing buffers as described under *pH* 〈 791 〉.

Magnetic Stirrer— Transfer 100 mL of water to a 250-mL beaker containing a 40- × 10-mm (or other suitable size) magnetic stirring bar that is coated with solid perfluorocarbon and has a spin ring at its center. Adjust the power setting of the magnetic stirrer to produce a stirring rate of 300 ± 30 rpm when the stirring bar is centered in the beaker, as determined by a suitable optical tachometer.

Test Preparation—

Powders— Transfer the accurately weighed portion of the substance specified in the individual monograph to a 250-mL beaker, add 70 mL of water, and mix on the *Magnetic Stirrer* for 1 minute.

Effervescent Solids— Transfer an accurately weighed quantity, equivalent to the minimum labeled dosage, to a 250-mL beaker, add 10 mL of water, and swirl the beaker gently while allowing the reaction to subside. Add another 10 mL of water, and swirl gently. Wash the walls of the beaker with 50 mL of water, and mix on the *Magnetic Stirrer* for 1 minute.

Suspensions and Other Liquids— Shake the container until the contents are uniform, and determine the density. Transfer an accurately weighed quantity of the uniform mixture, equivalent to the minimum labeled dosage, to a 250-mL beaker, add water to make a total volume of about 70 mL, and mix on the *Magnetic Stirrer* for 1 minute.

Lozenges— Accurately weigh not fewer than 20 lozenges, and determine the average weight. Select and weigh 2 lozenges, and transfer them to a 250-mL beaker containing 70 mL of water.

Nonchewable Tablets— Weigh not fewer than 20 tablets, and determine the average tablet weight. Grind the tablets to a fine powder, mix to obtain a uniform mixture, and transfer an accurately weighed quantity of it, equivalent to the minimum labeled dosage, to a 250-mL beaker. If wetting is desired, add not more than 5 mL of alcohol (neutralized to an apparent pH of 3.5), and mix to wet the specimen thoroughly. Add 70 mL of water, and mix on the *Magnetic Stirrer* for 1 minute.

Chewable Tablets— Prepare as directed for *Nonchewable Tablets*.

Tablets That Are Required To Be Chewed— Transfer 1 Tablet to a 250-mL beaker, add 50 mL of water, and mix on the *Magnetic Stirrer* for 1 minute.

Capsules— Weigh accurately not fewer than 20 capsules. Remove the capsule contents completely, with the aid of a cotton swab if necessary. Accurately weigh the empty capsules, and determine the average weight of the contents per capsule. Mix the combined capsule contents to obtain a uniform mixture, and proceed as directed for *Nonchewable Tablets*, beginning with “transfer an accurately weighed quantity of it.”

Procedure for Powders, Effervescent Solids, Suspensions and Other Liquids, Lozenges, Nonchewable Tablets, Chewable Tablets, and Capsules— Pipet 30.0 mL of 1.0 N hydrochloric acid VS into the *Test Preparation* while continuing to stir with the *Magnetic Stirrer*. [NOTE—Where the acid-neutralizing capacity of the specimen under test is greater than 25 mEq, use 60.0 mL of 1.0 N hydrochloric acid VS, and make the appropriate modifications in the calculation.] Stir for 15 minutes, accurately timed, after the addition of the acid, begin to titrate immediately, and in a period not to exceed an additional 5 minutes, titrate the excess hydrochloric acid with 0.5 N sodium hydroxide VS to attain a stable (for 10 to 15 seconds) pH of 3.5. Calculate the number of mEq of acid consumed by the formula:

$$\text{Total mEq} = (30 \times N_{\text{HCl}}) - (V_{\text{NaOH}} \times N_{\text{NaOH}}),$$

in which N_{HCl} and N_{NaOH} are the normalities of the hydrochloric acid VS and the sodium hydroxide VS, respectively; and V_{NaOH} is the volume of sodium hydroxide VS used for titration. Express the result in terms of mEq of acid consumed per g of the substance tested.

Procedure for Tablets That Are Required To Be Chewed— Pipet 30.0 mL of 1.0 N hydrochloric acid VS into the *Test Preparation* while continuing to stir with the *Magnetic Stirrer* for 10 minutes, accurately timed, after the addition of the acid. Discontinue stirring briefly, and without delay remove any gum base from the beaker using a long needle. Promptly rinse the needle with 20 mL of water, collecting the washing in the beaker, and resume stirring for 5 minutes, accurately timed, then begin to titrate immediately, and in a period not to exceed an additional 5 minutes, titrate the excess hydrochloric acid with 0.5 N sodium hydroxide VS to attain a stable (for 10 to 15 seconds) pH of 3.5. Calculate the number of mEq of acid consumed by the Tablet tested by the formula:

$$\text{Total mEq} = (30 \times N_{\text{HCl}}) - (V_{\text{NaOH}} \times N_{\text{NaOH}}),$$

in which the terms are as defined above.

Auxiliary Information— *Staff Liaison* : Kahkashan Zaidi, Ph.D., Senior Scientific

6. ЗАНЯТИЕ № 5

Тема: “Теоретический зачет по общим методам фармакопейного анализа и лекционному материалу”.

При изучении фармацевтической химии на 3-ем курсе особое внимание уделяется общим методам анализа лекарственных веществ. Освоение этого материала позволит в дальнейшем студенту самостоятельно выполнять все операции фармакопейного анализа. Общие методы анализа студент изучает на первых пяти практических занятиях. Лекционный материал включает тематику по основным проблемам фармацевтической химии, задачам и путям их решения.

6.1.МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ

6.1.1.Самоподготовка к занятию.

6.1.1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- общие правила пользования фармакопейными статьями;
- определение растворимости препаратов;
- определение температуры плавления препаратов;
- определение окраски и степени мутности препаратов;
- определение pH, кислотности и щелочности препаратов;
- определение летучих веществ и воды препаратов;
- определение всех видов золы препаратов;
- определение плотности препаратов;
- приготовление и установку титров титрованных растворов;
- место фармацевтической химии в комплексе фармацевтических наук;
- основные этапы в развитии фармацевтической химии;
- способы получения лекарственных веществ;
- методологические основы и принципы классификации лекарственных веществ;
- государственные принципы и положения, регламентирующие качество лекарственных средств.

6.1.1.2.План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций № 1-4;
- теоретический материал методички (занятия №1-4);
- пример билета по блоку №1 (приложение №1);
- пример тестового задания по блоку №1 (приложение №2);
- типовые задачи на зачет по блоку №1 (приложение №3);
- разделы рекомендуемой литературы.

6.1.1.3.Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- 1.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003. – С. 6, 50-55, 104-106
- 2.Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учебное пособие/Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Компанцева Е.В., Куль И.Я., Лукьянчикова Г.И., Саушкина А.С., Тираспольская С.Г./под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск, 2003. – С. 6-7, 19-41
- 3.Государственная фармакопея РФ XII/"Издательство "Научный центр экспертизы средств медицинского применения", 2008. –
- 4.Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – М.: Медицина, 1987. – С. 12-20; 24-26; 175-180; 194-199.
- 5.Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – М.: Медицина, 1989. – С. 24-25; 61-63; 81.
- 6.Общие фармацевтические методы анализа. / Методические указания к итоговому занятию по фармацевтической химии для студентов и преподавателей. / Компанцева Е.В., Лукьянчикова и др. - Пятигорск: ПятГФА, 2003. - 27с.
- 7.Саушкина А.С. Сборник задач по фармацевтической химии. – Пятигорск, 2003. – С. 8-39.
- 8.Лекционный материал.

Б) Дополнительная:

- 1.Химический анализ лекарственных растений: Учеб. пособие для фармац. вузов. / Ладыгина Е.Я., Сафронич Л.Н., Отряшенкова В.Э. и др. // Под ред. Гринкевич Н.И., Сафронич Л.Н. – М.: Высш. шк., 1983. – С. 172-174.
- 2.Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. – М.: Медицина, 1968. – С. 831-832.
- 3.Арзамасцев А.П. Фармакопейный анализ. – М.: Медицина, 1971. – С. 5-8; 51-52; 71-72.

6.1.1.4.Контрольные вопросы по:

А) лекционному материалу (МАТЕРИАЛЫ ЛЕКЦИЙ 1-4):

1. Определение понятия "Фармация" и "фармацевтическая химия". Задачи фармацевтической химии.
2. Связь фармацевтической химии с другими науками.
- 3.Фармацевтическая терминология. Общие медицинские и фармацевтические термины. Термины аналитической и фармацевтической химии.
4. Дайте следующие определения: фармакологическое средство, лекарственное средство, лекарственное вещество, лекарственная форма.
5. Название лекарственных веществ с помощью правил ИЮПАК, номенклатура МНН, патентованные названия.
6. Основные проблемы фармацевтической химии. Социальная и экономическая роль лекарств.

7. Краткий исторический очерк развития фармации. (Античная медицина. Гиппократ. Гален. Период алхимии. Заслуги Авиценны в области медицины).
8. Период иатрохимии. Парацельс. Зарождение химических теорий. М.В. Ломоносов и его последователи.
9. Развитие фармацевтической химии в России. Заслуги М.В. Ломоносова, А.А. Воскресенского, Н.Н. Зинина, Д.И. Менделеева, А.М. Бутлерова.
10. Развитие фармацевтической науки в СССР. Роль ВНИХФИ, ВНИИХТЛС, ВНИИФ. Работы современных ученых и преподавателей ПятГФА.
11. Система контроля качества лекарственных средств в России. Основные документы, нормирующие качество лекарственных средств в России.
12. Методологические основы и принципы классификации лекарственных средств (химическая и фармакологическая).
13. Влияние радикалов на токсичность и активность лекарственных средств: введение альдегидной, кетогруппы, галогена, метильного радикалов и групп $-(CH_2)_n-CH_3$. Приведите примеры.
14. Укажите как влияет введение гидроксильной группы, галогена, amino- и нитрогруппы на фармакологические свойства препаратов. Приведите примеры.
15. Приведите примеры препаратов, токсичность которых была снижена за счет введения различных радикалов в структуру соединения.
16. Покажите на конкретных примерах взаимосвязь между химическим строением, свойствами и действием лекарственного вещества.
17. Укажите источники получения лекарственных веществ.
18. Напишите синтез парацетамола. Укажите, какие химические реакции используются в этом синтезе.
19. Основы биотехнологии. Биологический синтез: ферментация, микробиологический синтез, генная инженерия.
20. Приведите основные этапы создания лекарственных веществ из БАВ.
21. Приведите общую схему получения лекарственных веществ из растительного и животного сырья.

Б) практическим занятиям (МАТЕРИАЛЫ ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ №1-4):

1. Что подразумевается под термином «растворимость» в ГФ XI?
2. Какая температура, согласно требованиям ГФ XI, считается «горячей»?
3. Какие жидкости, согласно требованиям ГФ XI, считаются прозрачными? Как проводится определение?
4. Что означает требование ГФ XI «точная навеска»?
5. Из каких веществ готовят исходные растворы для определения степени мутности?
6. Что означает термин «постоянная масса»?
7. Какие условные термины приняты ГФ XI для обозначения растворимости?
8. Что подразумевается в ГФ XI под контрольным опытом?
9. Какие жидкости, согласно требованиям ГФ XI, считаются бесцветными? Как проводится определение?
10. Как приготовить раствор с обозначением его крепости 1 : 2?
11. Как понимать термин «очень легко растворим»?

12. Если нет особых указаний, что следует подразумевать под названием «вода»?
13. Сколько эталонов существует для определения степени мутности?
14. На какое сырье проводится пересчет при определении действующих веществ в лекарственном растительном сырье?
15. Из каких веществ готовят исходные растворы для определения цветности?
16. Какая температура, согласно требованиям ГФ XI, считается температурой «водяной бани»?
17. Каковы сроки годности эталонов окраски?
18. Сколько капель воды содержится в 1 мл (стандартный каплемер, н. у.)?
18. На каком фоне и в каком свете проводят определение цветности?
19. Что подразумевается под указанием ГФ XI «пределы содержания»?
20. Сколько эталонов существует для определения степени окраски растворов (жидкостей)?
21. Как проводится испытание на отсутствие запаха?
22. Что используют в качестве растворителя при приготовлении эталонов цветности?
23. Если нет указаний «точная навеска», то с какой точностью проводят взвешивание?
24. На каком фоне и в каком свете проводят определение степени мутности?
25. Какая температура, согласно требованиям ГФ XI, считается «холодной»?
26. Каковы сроки годности эталонов мутности?
27. Если нет особых указаний, что следует подразумевать под названием «спирт»?
28. Как изменяется интенсивность окраски эталонов от № 1 к № 7?
29. Какая температура, согласно требованиям ГФ XI, считается «комнатной»?
30. Что подразумевается под буквенным обозначением в эталонах окраски?
31. Если для растворов не указан растворитель, в чем проводят растворение?
32. Какие методы определения воды и летучих веществ включены в ГФ XI? В чем сущность метода высушивания и метода дистилляции?
33. Когда при высушивании постоянная масса лекарственного вещества считается достигнутой?
34. Какие химические соединения входят в состав реактива Фишера?
35. Какие химические реакции лежат в основе определения содержания воды методом Фишера?
36. В каких лекарственных веществах нельзя определить содержание воды титрованием реактивом Фишера и почему?
37. Какова методика определения содержания воды титрованием реактивом Фишера?
38. Для чего проводят контрольный опыт при использовании реактива Фишера?
39. Какова методика установления титра реактива Фишера?
40. При испытании чистоты натрия бензоата устанавливают потерю в массе при высушивании. С этой целью около 0,5 г вещества (точная масса) сушат при 100-105°C до постоянной массы. Потеря в массе

не должна превышать 2%. Какой должна быть масса вещества после высушивания?

41.Каким методом можно определить содержание влаги в масле шалфея? Как выполнить это испытание?

42.Для определения влаги взято 0,4975г натрия бромида. Потеря в массе при высушивании составила 3,6%. Какова масса натрия бромида после высушивания?

43.По какой формуле определяется содержание влаги в лекарственном веществе при использовании метода высушивания?

44.Какова последовательность операций при определении воды в летучих веществах методом дистилляции?

45.Какие методы определения температуры плавления включены в ГФ XI?

46.Дайте определение температуре плавления согласно ГФ XI.

47.Дайте определение температуре плавления согласно ГФ XII.

48.Как проводят испытание температуры плавления капиллярным методом?

49.В чем принципиальная разница требований к температуре плавления фармакопей 11 и 12 издания?

50.Как проводят испытание температуры плавления открытым капиллярным методом?

51.Какова допустимая погрешность между двумя определениями для капиллярного метода?

52.Как проводят испытание температуры плавления методом мгновенного плавления?

53.Каково количество параллелей для разных методов определения температуры плавлений согласно ГФ XII?

54.Как проводят испытание температуры плавления методом каплепадения?

55.Как проводят подготовку субстанций к испытанию по показателю «Температура плавления» для капиллярного метода и метода мгновенного плавления?

56.Для каких веществ возможно определить температуру плавления капиллярным методом? Приведите примеры.

57.Как проводят подготовку субстанций к испытанию по показателю «Температура плавления» для открытого капиллярного метода и метода каплепадения?

58.Для каких веществ возможно определить температуру плавления открытым капиллярным методом? Приведите примеры.

59.Какие вещества могут использоваться в качестве теплоносителей в приборе для определения температуры плавления капиллярным методом?

60.Для каких веществ возможно определить температуру плавления методом мгновенного плавления? Приведите примеры.

61.Каковы скорости подъема температуры при определении температуры плавления капиллярным методом в зависимости от ожидаемого значения?

62.Для каких веществ возможно определить температуру плавления методом каплепадения? Приведите примеры.

63.Что обозначает примечание с разложением при определении температуры плавления? Чем отличается методика определения температуры плавления таких веществ?

64. При каких условиях постоянную массу считают достигнутой?
65. Какие методы определения воды и летучих веществ включены в ГФ XI?
66. Как рассчитать содержание влаги при использовании метода высушивания?
67. Что означает термин «постоянная масса»?
68. Какие навески берут для определения золы?
69. Как проводят определение сульфатной золы?
70. Муфельная печь (понятие, классификация, устройство, принцип работы)
71. В каких химических сосудах проводят сжигание при определении сульфатной золы?
72. Какие весовые приборы используют при определении зольности?
73. Как рассчитать содержание золы в препарате?
74. Напишите формулу расчета сульфатной золы.
75. При какой температуре проводят прокаливание при определении зольности?
76. Как устанавливают точку конца сжигания образца?
77. В каких объектах определяют сульфатную золу?
78. Как производят взвешивание образца после прокаливания при определении зольности.
79. Как рассчитать содержание золы в растительном сырье.
80. С какой точностью берут навеску препарата при определении зольности
81. Какую химическую посуду и приборы используют при определении сульфатной золы
82. Какие навески берут для определения золы?
83. Как проводят определение сульфатной золы?
84. Как устанавливают точку конца сжигания образца?
85. В каких объектах определяют сульфатную золу?
86. При каких условиях постоянную массу считают достигнутой?
87. Какие методы определения воды и летучих веществ включены в ГФ XI?
88. Как рассчитать содержание влаги при использовании метода высушивания?
89. Что означает термин «постоянная масса»?
90. Как производят взвешивание образца после прокаливания при определении зольности.
91. Как рассчитать содержание золы в растительном сырье
92. Можно ли по кислотности или щелочности раствора лекарственного вещества судить о его доброкачественности и сделать заключение о подлинности?
93. Чем объяснить изменение окраски растворов кислотно-основных индикаторов при изменении pH среды? Ответ иллюстрируйте примером.
94. Какой из двух, используемых ГФ XI методов определения pH среды растворов (колориметрический или потенциометрический), имеет большие возможности и дает более объективные данные и почему?
95. Какие марки отечественных потенциометров Вам известны?
100. В чем принципиальная разница индикаторного электрода и электрода сравнения? Какие типы электродов используются в pH-метрии?
101. Какова методика определения pH среды растворов колориметрическим методом?

102. При колориметрическом определении pH среды по окраске испытуемого раствора с универсальным индикатором было установлено значение pH около 5. Какой индикатор следует выбрать для определения pH раствора данного вещества?

103. При определении доброкачественности натрия салицилата, устанавливают кислотность или щелочность его раствора. Для этого 2,0 г вещества растворяют в 20 мл воды и прибавляют несколько капель раствора фенолфталеина. Окраска раствора должна изменяться от прибавления не более 0,2 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия. Какой цвет раствора будет при добавлении гидроксида натрия? Чем объяснить изменение окраски раствора? Приведите химические формулы различных форм индикатора.

104. Определение кислотности или щелочности водного раствора натрия хлорида проводится по индикатору бромтимоловому синему. Появившееся вначале зеленое окрашивание изменяется от прибавления раствора кислоты хлористоводородной или гидроксида натрия. Чем это объясняется? Какая окраска появляется от прибавления кислоты, а какая — от щелочи? Напишите уравнение химической реакции, происходящей с индикатором.

105. В ФС «Вода очищенная» указан интервал pH 5,0-6,8. Можно ли провести определение pH воды, используя индикатор? Какой индикатор можно использовать? Какова методика определения?

106. Что называется плотностью вещества?

107. Какие методы определения плотности Вам известны?

108. Как правильно определить плотность с помощью ареометра? Какова точность определения данным методом?

109. Для каких лекарственных веществ устанавливается показатель качества - плотность?

110. Как определить плотность жидкого вещества с помощью пикнометра?

111. Как определить плотность твердого вещества с помощью пикнометра?

112. При определении плотности кислоты хлористоводородной разведенной студент получил следующие данные: масса пикнометра - 18,0534 г, масса пикнометра с водой - 28,0534 г, с кислотой хлористоводородной разведенной - 28,4762 г. Рассчитайте плотность и сделайте заключение о качестве кислоты (по НД $\rho = 1,038-1,039$ г/см³).

113. Студент определил плотность диэтиламида никотиновой кислоты, которая составила 1,061 г/см³. Правильно ли рассчитал студент плотность диэтиламида никотиновой кислоты, если масса пустого пикнометра - 20,0621 г, с водой - 44,2783 г, с диэтиламидом никотиновой кислоты - 45,7942 г?

114. Согласно ФС плотность ментолового масла составляет 0,928-0,936 г/см³. Получены следующие данные: масса пикнометра - 17,6051 г, масса пикнометра с водой - 42,9256 г, с ментоловым маслом - 41,0924 г. Сделайте заключение о соответствии требованиям ФС.

115. Согласно ФС плотность касторового масла составляет 0,995-0,997 г/см³. Для определения плотности использован сухой пикнометр массой 21,1621 г,

масса пикнометра с водой оказалась равной 46,3409 г, а с касторовым маслом 45,3183 г. Сделайте заключение о соответствии требованиям ФС.

6.1.2.Работа на занятии.

6.1.2.1.Цель занятия: оценить качество усвоения теоретического лекционного материала и практических занятий по теме: «Общие методы анализа».

6.1.2.2.План занятия:

- предварительная корректировка ответов на вопросы, которые вызвали затруднения у студентов при подготовке к занятию;
- проведение письменной контрольной работы или устного собеседования по билетам, составленным в соответствии;
- собеседование со студентами группы по результатам письменной контрольной работы.

6.1.2.3.Итоговый контроль: подведение итогов со студентами группы по результатам контрольной работы с целью корректировки знаний.

Пример билета по блоку №1

1. Определение понятия "Фармация" и "фармацевтическая химия". Задачи фармацевтической химии.
2. Какие химические соединения входят в состав реактива Фишера?
3. Дайте определение температуре плавления согласно ГФ XI.
4. Как проводят определение сульфатной золы?
5. Рассчитайте содержание общей золы в траве пустырника, если масса тигля (m_0) – 17,8432 г, навеска травы пустырника (a) – 2,1084 г. Масса тигля после озоления и прокаливания до постоянного значения составила: 1-ое взвешивание – 18,0634 г, 2-ое взвешивание – 18,0631 г (m_2). Влажность травы пустырника (B) – 13%. Соответствует ли содержание общей золы требованиям ФС (не более 12%)

Ответ на билет по блоку №1.

1. Слово «фармация» происходит от египетского слова «фармаки», что означает «дарующий исцеление или безопасность». Таким образом, в историческом аспекте исследования вопроса лекарственного обеспечения, следует отождествлять понятием «фармация». В современном понимании термин «фармация» объединяет комплекс наук и практических знаний, которые трактуют вопросы изыскания, добывания, обработки, изготовления, исследования, стандартизации, хранения и отпуска лекарств, препаратов и материалов, применяемых в медицине и ветеринарии с лечебными и профилактическими целями. В комплексе с фармакологией, фармация составляет науку о лекарствах. Понятие «фармация» охватывает несколько родственных дисциплин, связанных с лекарствоведением: фармакогнозию, технологию лекарств, фармацевтическую химию, токсикологическую химию, организацию и экономику фармации, историю фармации.

Фармацевтическая химия – наука, которая, базируясь на общих законах химических наук, исследует способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ, взаимосвязь между их химической структурой и действием на организм, методы контроля качества и изменения происходящие при хранении.

Задачи, стоящие перед фармацевтической химией, решаются с помощью классических физических, химических и физико-химических методов, которые используются как для синтеза, так и для анализа лекарственных веществ.

2. Реактив Фишера представляет собой раствор диоксида серы, йода и пиридина в безводном метаноле.

3. Согласно ГФ XI за температуру плавления принимают интервал между появлением первой капли жидкости и окончательным переходом вещества в жидкое состояние, причем этот интервал не должен превышать 2°C (если иное не указано в частной фармакопейной статье). Если вещество разлагается при определении температуры плавления, в частной фармакопейной статье приводиться пометка (с разложением). Однако ГФ XII вводит некоторые изменения в это

понятие – за температуру плавления принимают последнюю температуру, при которой все вещество переходит в жидкое состояние. В частных фармакопейных статьях приводится интервал, в который должно входить полученное значение.

4. Точную навеску препарата (около 1 г, если в частной статье нет других указаний), помещают в предварительно прокалённый и точно взвешенный тигель, смачивают 3 мл концентрированной серной кислоты и осторожно нагревают на сетке или песчаной бане до удаления паров серной кислоты (работу следует проводить под тягой). Затем прокаливают при слабом калении (около 500 С) до постоянной массы, избегая сплавления золы и спекания её со стенками тигля. По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе и взвешивают. В случае трудного сгорания прибавление концентрированной серной кислоты и прокаливание повторяют.

5.

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot (100 - B)} = \frac{(18,0631 - 17,8432) \cdot 100 \cdot 100}{2,1084 \cdot (100 - 13)} = 11,988 = 12,0$$

(соответствует ФС).

Пример тестового задания по блоку №1

1.Для обозначения растворимости веществ в Государственной Фармакопее XI- изд. приняты условные термины:

- 1)очень мало растворим
- 2)хорошо растворим
- 3)растворим
- 4)нерастворим
- 5)практически нерастворим
- 6)плохо растворим
- 7)легко растворим
- 8)умеренно растворим
- 9)мало растворим
- 10)очень мало растворим

- а) правильный ответ- 1,2,3,5,8,9,10
- б) правильный ответ- 1,3,5,7,8,9,10
- в) правильный ответ- 1,3,4,6,9,10
- г) правильный ответ- 1,2,3,4,5
- д) правильный ответ – 1,3,4,7,8,10

2.Согласно ГФ-XI определение растворимости лекарственных веществ проводят по методике:

- А) навеску препарата вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 30 мин при $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$
- Б) навеску препарата вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин при $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$
- В) навеску препарата вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 1-2 мин при 20°C
- Г) навеску препарата вносят в отмеренное количество растворителя, нагревают на водяной бане до 30°C , охлаждают до 20°C и встряхивают в течение 1-2 мин
- Д) нет правильного ответа

3.При определении растворимости "медленно растворимых" лекарственных веществ согласно ГФ допускается:

- А) нагревание на кипящей водяной бане, охлаждение до 20°C и встряхивание в течение 1-2 мин
- Б) нагревание на водяной бане до 30°C , охлаждение до 20°C и встряхивание в течение 10 мин
- В) нагревание на водяной бане 30°C , охлаждение до $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ и встряхивание в течение 1-2 мин
- Г) нагревание до 30°C и встряхивание в течение 10 мин
- Д) нет правильного ответа

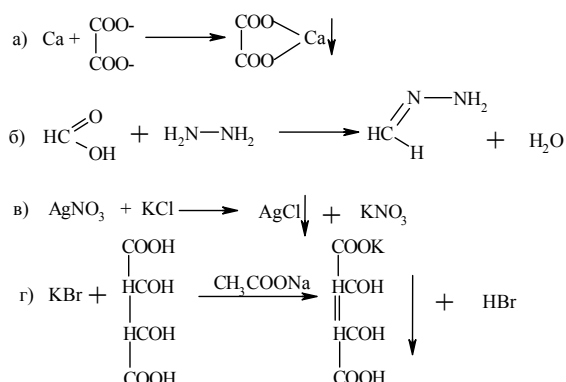
4.В Фармакопее под растворимостью подразумевают:

- А) максимальное количество вещества, способное растворяться в 100 г растворителя при данной температуре
- Б) минимальный объем растворителя, в котором может раствориться 1 г вещества
- В) свойство вещества растворяться в воде
- Г) свойство вещества растворяться в разных растворителях
- Д) нет правильного ответа

5.Для определения растворимости лекарственных веществ используется вода определенного качества:

- А) свежeproкипяченная
- Б) охлажденная
- В) водопроводная
- Г) очищенная
- Д) стерильная

6.Укажите реакцию, которая обуславливает появление тонкой взвеси в исходном растворе при определении мутности:



7.Для приготовления эталонного раствора I необходимо смешать:

- А) 5 мл основного раствора и 95 мл воды
- Б) в 30 мл воды растворить 3,0 г гексаметилентетрамина
- В) смешать 50 мл основного раствора I и 50 мл раствора кислоты серной (0,1 моль/л)
- Г) прибавить к 25 мл раствора гидрозина сульфата 25 мл гексаметилентетрамина

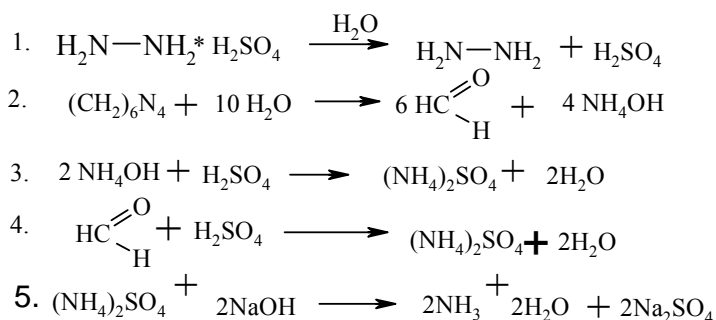
8.Составьте пары: химическая формула исходного реактива – исходный раствор для определения окраски

- | | |
|--|--------------|
| 1) $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ | а) раствор А |
| 2) $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ | б) раствор Б |
| 3) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ | в) раствор В |
| 4) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ | г) раствор Г |

9.Согласно ГФ-Х1 бесцветными считаются жидкости, если они:

- 1)по цвету не отличаются от воды
 - 2)по цвету не отличаются от соответствующего растворителя
 - 3)не содержат нерастворимых частиц
 - 4)выдерживают сравнение с эталонными растворами
- а) правильный ответ- 1,2
б) правильный ответ- 1,3,4
в) правильный ответ- 1,2,3,4
г) правильный ответ- 1,2,3

10.Укажите реакции, протекающие в исходном растворе, используемого для определения прозрачности и степени мутности:



- а) правильный ответ- 1,2
б) правильный ответ- 1,4,5
в) правильный ответ- 1,2,3,4

11.Составьте пары: условный термин температурного режима – соответствующий интервал температур (согласно требованиям ГФ XII):

- | | |
|-----------------------------|----------------------|
| 1)Глубокое охлаждение | А) от +2 до +8 |
| 2)В холодильнике | Б) ниже – 15 С |
| 3)В холодном месте | В) от +8 до +15 С |
| 4)При комнатной температуре | Г) от +15 до +25 С |
| 5)Теплый | Д) от +40 до +50 С |
| 6)Горячий | Е) от +80 до +90 С |
| 7)Температура водяной бани | Ж) от + 98 до +100 С |
| 8)Температура ледяной бани | З) 0 С |

12. Если в разделе “количественное определения” для индивидуальных веществ не указан верхний предел содержания лекарственного вещества, то согласно требованиям ГФ XII, он должен составлять:

- а) не более 100,0% .
б) не более 100,1%
в) не более 100,5%
г) не более 101,0%

13. Согласно требованиям ГФ XII термин "точная навеска" означает взвешивание на аналитических весах с погрешностью:

- а) $\pm 0,01$ г
- б) $\pm 0,002$ г
- в) $\pm 0,0002$ г
- г) $\pm 0,0005$ г

14. Согласно требованиям ГФ XII понятие "сразу" означает отрезок времени:

- а) не более 30 сек
- б) не более 60 сек
- в) не более 1 часа
- г) не более 24 часов

15. Согласно требованиям ГФ XII понятие "свежеприготовленный раствор" означает, что раствор приготовлен:

- а) не более чем за 8 часов до его применения
- б) не более чем за 10 часов до его применения
- в) не более чем за 12 часов до его применения
- г) не более чем за 24 часа до его применения

16. Потерю в массе при высушивании рассчитывают по формуле:

а) $x = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m}$

б) $x = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$

в) $x = \frac{V \cdot 100}{m}$

г) $x = \frac{m_1 \cdot 100}{m}$

17. Определение воды в эфирном масле проводят методом:

- а) высушивания
- б) К.Фишера
- в) дистилляции

18. Метод высушивания может быть использован для определения в лекарственных веществах:

- 1. воды гигроскопической
 - 2. примесей органических растворителей
 - 3. воды кристаллизационной
 - 4. примесей летучих аминов и кислот
- а) правильный ответ- 1,3
 - б) правильный ответ- 2,4
 - в) правильный ответ- 1,2,3,4
 - г) правильный ответ- 1,3,4

19. Укажите химические формулы веществ, используемые при приготовлении реактива К.Фишера



2. SO_2

3. H_2O

4. CH_3OH

5. I_2

- а) правильный ответ- 1,2,3,5
- б) правильный ответ- 1,2,4,5
- в) правильный ответ- 1,2,3,4,5
- г) правильный ответ- 2,4,5

20. При высушивании вещества в сушильный шкаф помещают с массой вещества бюкс:

- а) с открытой крышкой
- б) с закрытой крышкой

21. Если точное сжигание массы лекарственного вещества затруднено, то озоление ускоряют добавлением к остатку:

- 1) воды
- 2) раствора нитрата аммония
- 3) раствора гидроксида натрия
- 4) разведенной серной кислоты

- А) правильный ответ- 1,3,4
- Б) правильный ответ- 1,2
- В) правильный ответ- 1,3
- Г) правильный ответ- 2,3

22. Содержание общей золы лекарственного растительного сырья зависит от:

- 1) времени сбора
- 2) фазы вегетации
- 3) способа сбора
- 4) условий сушки
- 5) условий хранения

- А) правильный ответ- 1,2,3
- Б) правильный ответ- 1,2,3,4,5
- В) правильный ответ- 3,4,5
- Г) правильный ответ- 1,3,5

23.Оценку доброкачественности лекарственного растительного сырья определяют по:

- 1)общей золе
- 2)сульфатной золе
- 3)золе, нерастворимой в хлористоводородной кислоте

- А) правильный ответ- 1,3
- Б) правильный ответ- 2
- В) правильный ответ- 1,2
- Г) правильный ответ- 3

24.Полученную сульфатную золу используют для последующего определения примеси:

- 1)хлоридов
- 2)тяжелых металлов
- 3)мышьяка
- 4)щелочных металлов

- А) правильный ответ- 1,4
- Б) правильный ответ- 2
- В) правильный ответ- 2,3
- Г) правильный ответ- 2,4

25.Составьте пары: результат прокаливания лекарственного вещества – расчетная формула:

1. остаток после прокаливания

$$\text{А) } x = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m}$$

2. потеря в массе при прокаливании

$$\text{Б) } x = \frac{m_1 \cdot 100}{m}$$

26.Плотность по ГФ-ХІ определяют с помощью:

- 1)пикнометра
- 2)рефрактометра
- 3)ареометра
- 4)поляриметра

- а) правильный ответ- 1,2,3
- б) правильный ответ- 1,3
- в) правильный ответ- 1,2,3,4
- г) правильный ответ- 1

27.Сколько методов определения плотности приведено в ГФ-ХІ:

- а) один
- б) два
- в) три
- г) четыре

28. Термостатирование пикнометра проводят при температуре:

- а) 20°C
- б) 30°C
- в) 37°C
- г) 40°C

29. Как освобождают пикнометр от остатков воды по ГФ-Х1 ?

- а) высушивают в сушильном шкафу
- б) споласкивают последовательно спиртом и эфиром
- в) споласкивают спиртом

30. С помощью пикнометра определяют плотность с точностью до:

- а) 0,001
- б) 0,0001
- в) 0,01

Типовые задачи на зачет по блоку №1

1. Соответствует ли потеря в массе при высушивании кальция лактата требованиям ФС (не более 30%), если масса бюкса 21,3782 г (m_0), масса бюкса с навеской вещества до высушивания 21,9772 г (m_1), масса бюкса с навеской после высушивания: 1-ое взвешивание 21,8115 г, второе взвешивание – 21,8105 г, третье взвешивание – 21,8102 (m_2).

РЕШЕНИЕ: Кальция лактат высушен до постоянной массы (разница в массе бюкса с навеской вещества после высушивания при втором и третьем взвешивании не превышает 0,0005 г: $21,8105 - 21,8102 = 0,0003$ г). Потеря в массе при высушивании равна:

$$g, \% = \frac{(21,9772 - 21,8102) \cdot 100}{(21,9772 - 21,3782)} = \frac{0,167 \cdot 100}{0,5990} = 27,88 = 27,9$$

(соответствует ФС)

2. Для определения влаги в нефти нафталанской рафинированной методом дистилляции взята навеска массой 20,5481 г (a). Объем воды в градуированной пробирке приемника 0,10 мл (V). Соответствует ли влажность анализируемого образца требованиям ФС (не более 0,5%)

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{V \cdot 100}{a} = \frac{0,1 \cdot 1}{20,5481} = 0,4866 = 0,49 \text{ (соответствует ФС)}$$

3. Рассчитайте содержание эфирного масла в анализируемом образце листьев шалфея, если при использовании навески сырья массой 20,1036 г (m), объем эфирного масла в градуированной части приемника составил 0,175 мл (V), а потеря в массе при высушивании 14% (B).

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{0,175 \cdot 100 \cdot 100}{20,1036 \cdot (100 - 14)} = 1,012 = 1,0$$

4. При определении воды в этилморфина гидрохлориде по методу Фишера на титрование навески массой 0,5012 г израсходовано 11,80 мл реактива. Рассчитайте содержание воды в анализируемом образце, если при установке титра реактива Фишера на титрование точной навески воды массой 0,04085 г пошло 10,4 мл указанного реактива, контрольного опыта – 0,2 мл. Соответствует ли содержание воды в этилморфина гидрохлориде требованиям ФС (не более 9,5%)

РЕШЕНИЕ: Предварительно рассчитывают титр реактива Фишера (Т, г/мл) по результатам титрования воды по формуле:

$$T_{г/мл} = \frac{a}{V_1 - V_2}, \quad (1.5)$$

где a – навеска воды, использованная для установки титра реактива, г;
 V_1, V_2 – соответственно объем реактива Фишера, пошедший на титрование воды и контрольного опыта, мл.

$$T_{г/мл} = \frac{0,04085}{10,4 - 0,2} = 0,004005$$

Содержание воды (г, %) в этилморфина гидрохлориде равно:

$$g, \% = \frac{(11,8 - 0,2) \cdot 0,004005 \cdot 100}{0,5012} = 9,269 = 9,3 \text{ (соответствует ФС)}$$

5. Рассчитайте содержание общей золы в траве пустырника, если масса тигля (m_0) – 17,8432 г, навеска травы пустырника (a) – 2,1084 г. Масса тигля после озоления и прокаливаниядо постоянного значения составила: 1-ое взвешивание – 18,0634 г, 2-ое взвешивание – 18,0631 г (m_2). Влажность травы пустырника (B) – 13%. Соответствует ли содержание общей золы требованиям ФС (не более 12%)

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot (100 - B)} = \frac{(18,0631 - 17,8432) \cdot 100 \cdot 100}{2,1084 \cdot (100 - 13)} = 11,988 = 12,0$$

(соответствует ФС).

6. Соответствует ли белая глина требованиям ФС по показателю “Потеря в массе при прокаливании” (не более 15%), если масса тигля с навеской испытуемого вещества до прокаливаниия (m_1) – 24,3682 г, после прокаливаниия (m_2) – 24,1991 г. Масса тигля (m_0) – 23,2876 г.

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{(m_1 - m_2) \cdot 100}{(m_1 - m_0)} = \frac{(24,3682 - 24,1991) \cdot 100}{(24,3682 - 23,2876)} = \frac{0,1691 \cdot 100}{1,0806} = 15,6487 = 15,6$$

(соответствует ФС).

7. Рассчитайте остаток после прокаливаниия угля активированного (не более 4%), если масса тигля с навеской вещества до прокаливаниия (m_1) – 36,8744 г, после прокаливаниия (m_2) – 35,9143 г. Масса тигля (m_0) – 35,8762 г.

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 100}{(m_1 - m_0)} = \frac{(35,9143 - 35,8762) \cdot 100}{(36,8744 - 35,8762)} = 3,8169 = 3,8$$

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003. – 720 с.
- 2.Фармацевтическая химия: учеб. пособие/под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 640 с.
- 3.Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учебное пособие/Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Компанцева Е.В., Куль И.Я., Лукьянчикова Г.И., Саушкина А.С., Тираспольская С.Г./под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск, 2003. – с. 342.
- 4.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учеб. пособие/Аксенова Э.Н., Андрианова О.П., Арзамасцев А.П. и др./Под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2001. – 384 с.
- 5.Саушкина А.С. Сборник задач по фармацевтической химии: Учебное пособие по фармацевтической химии для студентов фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов медицинских вузов / Под ред. В.Г. Беликова. – Пятигорск: Изд-во ПятГФА, 2003. – 274 с.
- 6.Государственная фармакопея РФ XII/”Издательство ”Научный центр экспертизы средств медицинского применения”, 2008. – 704 с.
- 7.Государственная фармакопея XI, в.1. – М.: Медицина, 1987.
- 8.Государственная фармакопея XI, в.2. – М.: Медицина, 1990.
- 9.Государственная фармакопея X. – М.: Медицина, 1968.
- 10.Общие фармакопейные методы анализа (избранные главы): Учеб. пособие/Чекрышкина Л.А., Киселева А.А., Березина Е.С., Чиркова З.Г./ Под ред.Л.А. Чекрышкиной. – 2-е издание, дополненное – Пермь: Издательство ПГФА, 2008. – 65 с.
- 11.Практическое руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии для студентов III курса / Ярыгина Т.И., Визгунова О.Л., Дубовик В.А. и др. / Под ред.Л.М.Коркодиновой – Пермь: Издательство ПГФА, 2008. – 100 с.
- 12.Государственная фармакопея Украины.
- 13.USPC 2010
- 14.British Pharmacopoeia 2007
- 15.Типовые тестовые задания для итоговой государственной аттестации выпускников высших медицинских и фармацевтических учебных заведений по специальности 060108 (040500) “Фармация”/Под ред.А.П.Арзамасцева, П.Ф.Литвицкого.-5-е изд., перераб. и доп. – М.: ФГОУ “ВУНМЦ Росздрава”, 2009. – 224 с.

**Методические указания и материалы по фармацевтической химии для
практических занятий №1-5 у студентов 3 курса**
Учебно-методическое пособие

Составители:

Александр Юрьевич Петров
Владимир Алексеевич Зырянов
Михаил Юрьевич Кинев
Наталья Валерьевна Словеснова

Рекомендовано к изданию ЦМС УГМА 22.09.2010; ЦМК фармацевтического
факультета 06.09.2010г.

Редактор В.В. Кривонищенко

Подписано в печать 26.10.2010. Формат 60х84/16
Бумага писчая. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 16,23 Уч.-издат. л 15,84
Тираж 100 экз. Заказ № 585

Отпечатано в ООО «Типография Для Вас»
620026, Екатеринбург, ул. Сони Морозовой , 180, оф. 328
Тел. (343) 297-42-13